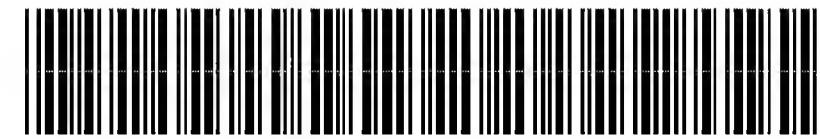


República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) (21) PI 0413318-8 A



(22) Data de Depósito: 05/08/2004
(43) Data de Publicação: 10/10/2006
(RPI 1866)

(51) Int. Cl⁷.:
A61K 9/20
A61K 31/485
A61K 31/515
A61K 31/5513

(54) Título: **FORMA DE ADMINISTRAÇÃO À PROVA DE ABUSO TERMICAMENTE FORMADA SEM EXTRUSÃO E PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DA MESMA**

(30) Prioridade Unionista: 06/08/2003 DE 103 36 400.5

(71) Depositante(s): Grünenthal GMBH (DE)

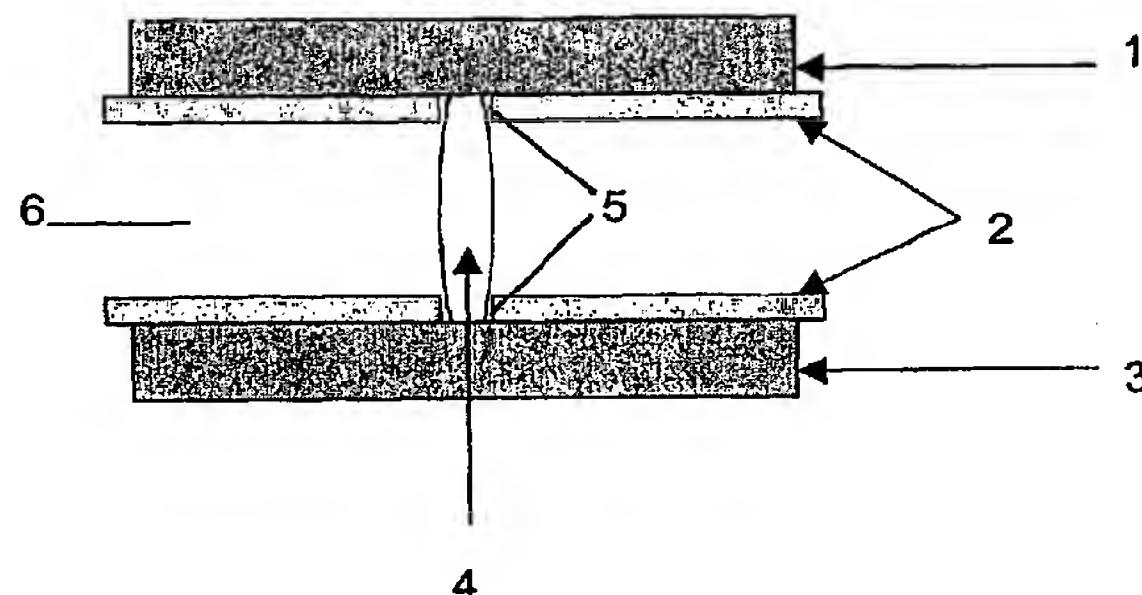
(72) Inventor(es): Johannes Bartholomäus, Heinrich Kugelmann,
Elisabeth Arkenau-Meriae

(74) Procurador: Orlando de Souza

(86) Pedido Internacional: PCT EP2004/008793 de 05/08/2004

(87) Publicação Internacional: WO 2005/016314 de 24/02/2005

(57) Resumo: "FORMA DE ADMINISTRAÇÃO À PROVA DE ABUSO TERMICAMENTE FORMADA SEM EXTRUSÃO E PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DA MESMA". A presente invenção se refere a uma forma de administração à prova de abuso, termicamente formada sem extrusão e que contém, além de uma ou mais substâncias ativas com um potencial para abuso, assim como opcionalmente substâncias auxiliares aceitáveis do ponto de vista fisiológico, pelo menos um polímero sintético ou natural com uma resistência a fratura de pelo menos 500 N; também se refere a processos para a sua produção.



**FORMA DE ADMINISTRAÇÃO À PROVA DE ABUSO TERMICAMENTE
FORMADA SEM EXTRUSÃO E PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DA MESMA**

A presente invenção se refere a uma forma de administração à prova de abuso, termicamente formada sem extrusão e que contém, além de uma ou mais substâncias ativas (A) com um potencial para abuso assim como opcionalmente substâncias auxiliares (B) aceitáveis do ponto de vista fisiológico, pelo menos um polímero sintético ou natural (C) e opcionalmente pelo menos uma cera (D), apresentando o componente (C) assim como o componente opcional (D) uma resistência à fratura de pelo menos 500 N. A presente invenção se refere também a um processo para a produção da forma de administração de acordo com a presente invenção.

Um grande número de substâncias ativas farmacêuticas apresenta além de um efeito excelente na área de aplicação prescrita um potencial para abuso, isto é, elas podem ser empregadas por um toxicômano, a fim de produzir efeitos que não correspondem à sua finalidade pretendida. Os opiáciros, por exemplo, que apresentam um efeito excelente no combate a dores de fortes a muito fortes, são freqüentemente empregados por toxicômanos para produzir estados euforizantes de efeito rápido.

Para que tal uso seja possível, as formas de administração correspondentes, tais como comprimidos ou cápsulas, são trituradas pelo toxicômano, pulverizadas, por exemplo, extraíndo-se a substância ativa do pó assim obtido, de preferência com o auxílio de um líquido aquoso, e a solução resultante, opcionalmente filtrada através de algodão ou celulose, é aplicada por via parenteral,

especialmente intravenosa. Neste tipo de administração, ao contrário do que ocorre por via oral, ocorre por uma aplicação abusiva um afluxo ainda mais rápido da substância ativa tendo como resultado o estado desejado pelo
5 toxicômano, mais exatamente o "barato". Este "barato" também pode ser atingido quando a forma de administração pulverizada é aplicada por via nasal, isto é quando ela é inalada. Como com as formas de administração retardada oral, que contêm as substâncias ativas com potencial para abuso, habitualmente, mesmo no caso de uma ingestão oral de
10 quantidades abusivamente altas, não se atinge o "barato" desejado pelo toxicômano, essas formas de administração também são trituradas e extraídas para serem abusivamente utilizadas.

15 Para impedir o abuso foi proposto em US-A-4.070.494 adicionar à forma de administração um meio gelificante. Este incha quando se adiciona água para a extração da substância ativa e faz com que o filtrado separado do gel somente contenha quantidades mínimas da
20 substância ativa.

Uma consideração análoga para impedir o abuso por via parenteral serve de base para comprimidos em camadas múltiplas divulgados em WO 95/20947, apresentando tais comprimidos a substância ativa com potencial para abuso e
25 pelo menos um agente de gelificação separadamente em diferentes camadas.

Uma outra consideração para impedir o abuso por via parenteral é divulgada em WO 03/015531 A2. Nela é descrita uma forma de administração que contém um opióide analgésico e um corante como meio repelente. O corante, que
30

é liberado quando se libera de modo proibido a forma de administração, deve impedir que o toxicômano utilize esta forma de administração manipulada.

Uma outra possibilidade conhecida que dificultaria o abuso consiste em se adicionar à forma de administração antagonistas das substâncias ativas, tais como, por exemplo, Naloxona ou Naltexona no caso de opióides, ou compostos que levam a reações fisiológicas de defesa, tais como, por exemplo, Radix Ipecacuanha = Ipeca.

Como, no entanto, continua a haver a necessidade, na maior parte dos casos para o abuso, de pulverização das formas de administração contendo uma substância ativa que se presta a abuso, o objetivo da presente invenção consiste em dificultar ou impedir a pulverização da forma de administração que leva ao abuso, com meios que estão habitualmente disponíveis a um toxicômano potencial, e colocar assim à disposição uma forma de administração sólida para substâncias ativas com potencial para abuso, forma esta que no caso da aplicação prescrita garanta o efeito terapêutico desejado, mas a partir da qual não se possam converter as substâncias ativas por uma simples pulverização em uma forma adequada para o abuso.

Este objetivo foi atingido com a produção da forma de administração de acordo com a invenção, termicamente formada sem extrusão e garantida à prova de abuso, forma esta que além de uma ou mais substâncias ativas com potencial para abuso (A), contém pelo menos um polímero sintético ou natural (C) e opcionalmente pelo menos uma cera (D), apresentando cada um do componente (C) e do componente (D) opcionalmente presente uma resistência

a fratura de no mínimo 500 N.

Com o emprego de polímeros com uma resistência mínima à fratura citada (medida, conforme citado no pedido), de preferência em tais quantidades, que mesmo a 5 forma de administração apresente tal resistência a fratura mínima de pelo menos 500 N, consegue-se impedir uma pulverização da forma de administração com meios convencionais e assim dificultar ou mesmo impedir consideravelmente o subseqüente abuso.

10 Sem uma trituração suficiente não é possível justamente uma aplicação por via parenteral especialmente intravenosa e segura ou então a extração da substância ativa dura para o toxicômano demasiado tempo, isto é, um barato não se produz com a ingestão oral abusiva, uma vez 15 que não ocorre nenhuma liberação espontânea.

De acordo com a presente invenção fica subentendido que a trituração consiste na pulverização da forma de administração, com aplicação de força e com meios habituais que estão disponíveis habitualmente ao 20 toxicômano, tais como um almofariz e pilão, um martelo, um malho ou outros meios convencionais para pulverização.

A forma de administração de acordo com a presente invenção é, portanto, apropriada para impedir o abuso por via parenteral, nasal e/ou oral de substâncias ativas, de 25 preferência de substâncias ativas farmacêuticas que têm um potencial para abuso.

São conhecidas dos especialistas as substâncias ativas farmacêuticas com um potencial para abuso, assim como as suas quantidades a serem empregadas e os processos 30 para a sua produção e elas podem por esse motivo ocorrer na

forma de administração de acordo com a presente invenção em forma de seus derivados correspondentes, especialmente ésteres ou éteres, ou na forma de compostos correspondentes toleráveis do ponto de vista fisiológico, especialmente na forma de seus sais ou solvatos correspondentes, em forma de racematos ou de estereoisômeros. A forma de administração de acordo com a presente invenção se presta também para a administração de uma multiplicidade de substâncias ativas farmacêuticas em uma forma de administração. É preferível que a forma de administração contenha somente uma substância ativa determinada.

A forma de administração de acordo com a presente invenção se presta especialmente para impedir o abuso de pelo menos uma substância ativa farmacêutica, que é selecionada do grupo que abrange opióides, tranqüilizantes, de preferência benzodiazepinas, barbitúricos, estimulantes e outros narcóticos.

A forma de administração de acordo com a presente invenção se presta especialmente para impedir o abuso de um opióide, tranqüilizante ou de um outro narcótico que é selecionado do grupo que abrange N-{1-[2-(4-Etil-5-oxo-2-tetrazolin-1-il)etil]-4-metóxi-metil-4-piperidil} propionanilida (Alfentanil), Ácido 5,5-dialil barbitúrico (Alobarbital), Alilprodin, Alfaprodin, 8-Cloro-1-metil-6-fenil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepina (Alprazolam), 2Dietilamino-propio-fenona (Amfepramon), (+)-a-Metil-fenetil-amina (Anfetamina), 2-(a-Metil-fenetilamino)-2-fenil-acetonitrila (Anfetaminil), Ácido 5-etil-5isopentil barbitúrico (Amobarbital), Anileridina, Apocodeína, Ácido 5,5-dietil barbitúrico (Barbital),

Benzilmorfina, Benzitramida, 7-Bromo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzo-diazepin2(3H)-ona (Bromoazepam), 2-Bromo-4-(2-clorofenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina (Brotizolam), 17-Ciclopropilmetyl-4,5a-epóxi-7a-[(S)-1-hidróxi-1,2,2-trimetil-propil]-6-metóxi-6,14-endo-etano-morfinan-3-ol (Buprenorfin), Ácido 5-butil-5-etyl barbitúrico (Butobarbital), Butorfanol, (7-Cloro-1,3-diido-1-metil-2-oxo-5-fenil-2H-1,4-benzo-diazepin-3-il)-dimetil-carbamato (Camazepam), (1S,2S)-2-Amino-1-fenil-1-propanol (Catin/D-Nor-pseudo-efedrina), 7-Cloro-N-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2-ilamin-4-Óxido (Clorodiazepóxido), 7-Cloro-1-metil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona (Clobazam), 5-(2-Clorofenil)-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (Clonazepam), Clonitazen, Ácido 7-cloro-2,3-diido-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carbônico (Clorazepat), 5-(2-Clorofenil)-7-etyl-1-metil-1-Htieno[2,3-e][1,4]diazepin-2(3H)-ona (Clotiazepam), 10-Cloro-11b-(2-clorofenil)2,3,7,11b-tetraidro-oxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)-ona (Cloxazolam), (-)Metil-[3 β -benzoilóxi-2 β -(1aH,5aH)-tropancarboxilato] (Cocaína), 4,5a-Epóxi-metóxi-17-metil-7-morfinen-6a-ol (Codeína), Ácido 5-(1-ciclo-hexenil)-5-etyl barbitúrico (Ciclobarbital), Ciclorfan, Ciprenorfin, 7-Cloro-5-(2-clorofenil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (Delorazepam), Desomorfina, Dextromoramida, (+)-(1-Benzil-3-dimetilamino-2-metil-1-fenilpropil) propionato (Dextropropoxifen), Dezocin, Diampromid, Diamorfon, 7-Cloro-1-metil-5fenil-1H-1,4-benzodiatepin-2(3H)-ona (Diazepam), 4,5a-Epóxi-3-metóxi-17-metil-6a-morfinanol (Diidrocodeína), 4,5a-Epóxi-17-metil-3,6a-morfinandiol

(Diidromorfina), Dimenoxadol, Dimefetamol,
 Dimetiltiambuten, Dioxfetilbutirato, Dipipanon,
 (6aR,10aR)-6,6,9-Timetil-3-pentil-6a,7,8,10a-tetraido-6H-
 benzo[c]cromen-1-ol (Dronabinol), Eptazocina, 8-Cloro-6-
 5 fenil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina
 (Estazolam), Etoheptazina, Etilmetiltiambuten, Etil-[7-
 cloro-5-(2-flúor-fenil)-2,3-diido-2-oxo-1H-1,4-
 benzodiazepin-3-carboxilato] (Etiloflazepat), 4,5 α -Epóxi-3-
 etóxi-17-metil-7-morfinen-6 α -ol (Etilmorfina), Etonitazen,
 10 4,5 α -Epóxi-7 α -(1-hidróxi-1-metilbutil)-6-metóxi-17-metil-
 6,14-endo-eteno-morfinan-3-ol (Etorfina), N-Etil-3-fenil-
 8,9,10-trinorbornan-2-ilamina (Fencamfamina), 7-[2-(α -
 Metil-fenetil-amino)etil]-teofilina (Fenetilina), 3-(α -
 Metil-fenetil-amino)propionitrila (Fenproporex), N-(1-
 15 Fenetyl-4piperidil)propionanilida (Fentanil), 7-Cloro-5-(2-
 flúor-fenil)-1-metil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona
 (Fludiazepam), 5-(2-Flúor-fenil)-1-metil-7-nitro-1H-1,4-
 benzodiazepin-2(3H)-ona (Flunitrazepam), 7-Cloro-1-(2-
 dietil-amino-etyl)-5-(2-flúor-fenil)-1H-1,4-benzodiazepin-
 20 2(3H)-ona (Flurazepam), 7-Cloro-5-fenil-1-(2,2,2-triflúor-
 etil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (Halazepam), 10-Bromo-
 11b-(2-flúor-fenil)-2,3,7,11b-tetraido[1,3]oxazolo[3,2-
 d][1,4]benzodiazepin-6(5H)-ona (Haloxazolam), Heroína,
 4,5 α -Epóxi-3-metóxi-17-metil-6-morfinanona (Hidrocodon),
 25 4,5 α -Epoxi-3-hidróxi-17-metil-6-morfinanona (Hidromorfon),
 Hidroxipetidina, Isometadona, Hidróxi-metil-morfinan, 11-
 Cloro-8,12b-diido-2,8-dimetil-12b-fenil-4H-
 [1,3]oxazino[3,2-d][1,4]benzodiazepin-4,7(6H)-diona
 (Ketazolam), 1-[4-(3-Hidróxi-fenil)-1-metil-4-piperidil]-1-
 30 propanona (Ketobemidon), (3S,6S)-6-Dimetilamino-4,4-

difenil-heptan-3-ilacetato (Levacetilmetadol (LAAM)), (-)-
 6-Dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona (Levometadon), (-)-
 17-Metil-3-morfinanol (Levorfanol), Levofenacilmorfán,
 Lofentanil, 6-(2-Clorofenil)-2-(4-metil-1-piperazinil-
 5 metíleno)-8-nitro-2H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-1-
 (4H)-ona (Loprazolam), 7-Cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidróxi-
 1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (Lorazepam), 7-Cloro-5-(2-
 clorofenil)-3-hidróxi-1-metil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-
 ona (Lormetazepam), 5-(4-Clorofenil)-2,S-diidro-3H-
 10 imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol (Mazindol), 7-Cloro-2,3-diidro-
 1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina (Medazepam), N-(3-
 Cloropropil)-α-metilfenetilamina (Mefenorex), Meperidin, 2-
 Metil-2-propil-trimetíleno-dicarbamato (Meprobamat),
 Meptazinol, Metazocina, Metilmorfina, N,α-Dimetil-
 15 fenetilamina (Metamfetamina), (±)-6-Dimetilamino-4,4-
 difenil-3-heptanona (Metadona), 2-Metil-3-o-tolil-4(3H)-
 quinazolinona (Metaqualon), Metil[2-fenil-2-(2-
 piperidil)acetato] (Metilfenidato), Ácido 5-Etil-1-metil-5-
 fenil barbitúrico (Metil fenobarbital), 3,3-Dietil-5-metil-
 20 2,4-piperidin-diona (Metiprilon), Metopon, 8-Cloro-6-(2-
 flúor-fenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5a][1,4]benzodiazepina
 (Midazolam), 2-(Benzidril-sulfinil)acetamida (Modafinil),
 4,5α-Epóxi-17-metil-7-morfinen-3,6α-diol (Morfin),
 Mirofin, (±)-trans-3-(1,1Dimetil-heptil)-7,8,10,10a-
 25 tetraido-1-hidróxi-6,6-dimetil-6H-dibenzo [b,d]piran-
 9(6αH)-ona (Nabilon), Nalbufen, Nalorfin, Narceína,
 Nicomorfin, 1-Metil-17-nitro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-
 2(3H)-ona (Nimetazepam), 7-Nitro-5-fenil-1H-1,4-
 benzodiazepin-2(3H)-ona (Nitrazepam), 7-Cloro-5-fenil-1H-
 30 1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (Nordazepam), Norlevorfanol, 6-

Dimetilamino-4,4-difenil-3-hexanona (Normetadona),
 Normorfina, Norpipanon, o suco extraído das plantas que
 pertencem à espécie *Papaver somniferum* (ópio), 7-Cloro-3-
 hidróxi-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (Oxazepam),
 5 (cis-trans)-10-Cloro-2,3,7,11b-tetraidro-2-metil-11b-
 feniloxazolo[3,2-d] [1,4] benzodiazepin-6-(5H)-ona
 (Oxazolam), 4,5α-Epóxi-14-hidróxi-3-metóxi-17-metil-6-
 morfinanona (Oxicodon), Oximorfon, plantas e partes de
 plantas que pertencem à espécie *Papaver somniferum*
 10 (inclusive a sub-espécie *setigerum*) (*Papaver somniferum*),
 Papaveretum, 2-imino-5-fenil-4-oxazolidinona (Pernolina),
 1,2,3,4,5,6-Hexaidro-6,11-dimetil-3-(3-metil-2-butenil)-
 2,6-metano-3-benzazocin-8-ol (Pentazocin), Ácido 5-Etil-5-
 (1-metilbutil)-barbitúrico (Pentobarbital), Etil-(1-metil--
 15 4-fenil-4-piperidin-carboxilato) (Petidina), Fenadoxona,
 Fenomorfán, Fenazocina, Fenoperidina, Piminodina,
 Folcodeína, 3-Metil-2-fenilmorfolina (Fenmetrazina), Ácido
 5-etil-5-fenil barbitúrico (Fenobarbital), α,α-Dimetil-
 fenantilamina (Fentermina), 7-Cloro-5-fenil-1-(2-propinil)-
 20 1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (Pinazepam), Álcool α-(2-
 piperidil)benzidrílico (Pipradrol), 1-(3-Cian-3,3-difenil-
 propil)[1,4'-bipiperidin]-4'-carboxamida (Piritramida), 7-
 Cloro-1-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-
 25 2(3H)-ona (Prazepam), Profadol, Proheptazina, Promedol,
 Properidina, Propoxifen, N-(1-Metil-2-piperidinoetil)-N-(2-
 piridil) propionamida, Metil{3-[4-metóxi-carbonil-4-(N-
 fenil-propanamido) piperidino]propanoato} (Remifentanil),
 Ácido 5-sec-butil-5-etil barbitúrico (Secbutabarbital),
 Ácido 5-alil-5-(1-metilbutil)-barbitúrico (Secobarbital),
 30 N-{4-Metoximetil-1-[2-(2-tienil)etil]-4-piperidil}

propionanilida (Sufentanil), 7-Cloro-2-hidróxi-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (Temazepam), 7-Cloro-5-(1-ciclo-hexenil)-1-metenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (Tetrazepam), Etil-(2-dimetilamino-1-fenil-3-ciclohexeno-1-carboxilato) (Tilidin (cis e trans)), Tramadol, 8-Cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3a][1,4]benzodiazepina (Triazolam), Ácido 5-(1-metilbutil)-5-vinil-barbitúrico (Vinilbital), (1R,2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, (1R,2R,4S)-2-[Dimetilamino]metil-4-(p-flúor-benzilóxi)-1-(m-metóxi-fenil) ciclo-hexanol, (1R,2R)-3-(2-Dimetil-aminometil-ciclo-hexil)-fenol, (1S,2S)-3(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, (2R, 3R)-1-Dimetilamino-3(3-metóxi-fenil)-2-metil-pantan-3-ol, (1RS, 3RS, 6RS)-6-Dimetilamino-metil-1-(3-metóxi-fenil)ciclohexan-1,3-diol, de preferência em forma de racemato, 2-(4-isobutil-fenil)-propionato de 3-(2-Dimetilaminometil-1-hidróxi-ciclohexil)-fenila, 2-(6-Metóxi-naftalen-2-il)propionato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidróxi-ciclohexil)fenila, 2-(4-Isobutil-fenil)propionato de 3-(2-Dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)-fenila, 2-(6-metóxi-naftalen-2-il)-propionato de 3-(2-Dimetilamino-metil-ciclo-hex-1-enil)-fenila, Éster 3-(2-dimetilamino-metil-1-hidróxi-ciclohexil)-fenílico do ácido (RR-SS)-2-acetóxi-4-trifluorometil-benzóico, Éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidróxi-ciclohexil)-fenílico do ácido (RR-SS)-2-hidróxi-4-triflúor-metil-benzóico, Éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidróxi-ciclohexil)-fenílico do ácido (RR-SS)-4-cloro-2-hidróxi-benzóico, Éster 3-(2-dimetilamino-metil-1-hidróxi-ciclohexil)-fenílico do ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metil-benzóico, Éster 3-(2-

dimetilaminometil-1-hidróxi-ciclo-hexil)-fenílico do ácido (RR-SS)-2-hidróxi-4-metóxi-benzóico, Éster 3-(2-dimetilamino-metil-1-hidróxiciclo-hexil)-fenílico do ácido (RR-SS)-2-hidróxi-5-nitro-benzóico, Éster 3(2-dimetilaminometil-1-hidróxi-ciclohexil)-fenílico do ácido (RR-SS)-2',4'-difluor-3-hidróxi-bifenil-4-carbônico, assim como compostos estereoisoméricos correspondentes, seus respectivos derivados, especialmente amidas, ésteres ou éteres, e compostos seus respectivos aceitáveis do ponto de vista fisiológico, especialmente os seus sais e solvatos, sendo especialmente preferidos os cloridratos.

A forma de administração de acordo com a presente invenção se presta especialmente para impedir o abuso de uma substância ativa opióide selecionada do grupo que abrange Oxicodon, Hidromorfona, Morfina, Tramadol e seus derivados ou compostos toleráveis do ponto de vista fisiológico, de preferência seus sais e solvatos, de preferência seus cloridratos.

Além disso, a forma de administração de acordo com a presente invenção se presta especialmente para impedir o abuso de uma substância ativa opióide selecionada do grupo que abrange (1R,2R)-3-(3-Dimetil-amino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metóxi-fenil)-2-metil-pantan-3-ol, (1RS,3RS, 6RS)-6-Dimetilamino-metil-1-(3-metóxi-fenil)ciclo-hexano-1,3-diol, (1R, 2R)-3-(2-Dimetil-aminometil-ciclo-hexil)-fenol, seus sais toleráveis do ponto de vista fisiológico, de preferência cloridratos, enantiômeros, estereoisômeros, diastereoisômeros e racematos toleráveis do ponto de vista fisiológico e seus derivados toleráveis do ponto de vista

fisiológico, de preferência éteres, ésteres ou amidas.

Estes compostos e processos de sua produção são descritos em EP-A-693475 e em EP-A-780369, respectivamente.

As descrições correspondentes são dadas a título de referência e são consideradas como parte da publicação.

Para se atingir a resistência a fratura necessária da forma de administração de acordo com a presente invenção, é empregado pelo menos um polímero sintético ou natural (C) com uma resistência a fratura, medida de acordo com o método divulgado da presente pedido, de pelo menos 500 N. É preferível que para tal seja empregado pelo menos um polímero selecionado do grupo que abrange óxidos de poli-alquíleno, de preferência óxido de polimetileno óxido de polietileno, óxido de polipropileno; polietileno, polipropileno, poli(cloreto de vinila), policarbonato, poliestireno, poliacrilato, seus copolímeros e misturas constituídas por pelo menos dois dos polímeros citados. São preferíveis óxidos de polietileno de alto peso molecular com um peso molecular de pelo menos 0,5 milhão, de preferência de pelo menos 1 milhão a 15 milhões, determinado por medições reológicas. Estes polímeros apresentam uma viscosidade a 25°C de 4500 a 17600 cP, medida em uma solução aquosa a 5% em peso com a ajuda de um viscosímetro Brookfield, Modelo RVF (Fuso N° 2/Velocidade de rotação 2 rpm), de 400 a 4000 cP, medida em uma solução aquosa a 2% em peso com a ajuda do viscosímetro citado (Fuso N°1 e 3/velocidade de rotação 10 rpm) ou de 1650 a 10000 cP, medida em uma solução aquosa a 1% em peso com a ajuda do viscosímetro citado Fuso N°2/velocidade de rotação 2 rpm).

Os polímeros são empregados, de preferência em forma de pó. Eles podem ser hidrossolúveis.

Além disso, para se atingir a resistência a fratura necessária da forma de administração de acordo com a presente invenção podem, além disso, ser empregados pelo menos uma cera natural ou sintética (D) com uma resistência a fratura, medida de acordo com o método divulgado no presente pedido, de no mínimo 500 N. São preferidas as ceras com um ponto de amolecimento de pelo menos 60°C. São especialmente preferidas a cera de carnaúba e a cera de abelha. Mais especialmente preferida é a cera de carnaúba. A cera de carnaúba é uma cera natural que é obtida das folhas da palmeira de carnaúba e tem um ponto de amolecimento pelo menos = 80°C. Com o acréscimo do componente de cera, esta em conjunto com pelo menos um polímero (C) é empregada em tais quantidades, que a forma de administração apresenta uma resistência a fratura de pelo menos 500 N.

É preferível que o componente (C) seja empregado em uma quantidade de 35 a 99,9% em peso, sendo especialmente preferido de pelo menos 50% peso, sendo extremamente preferível de pelo menos 60% em peso, com base no peso total da forma de administração.

Como substâncias auxiliares (B) podem ser empregadas as substâncias auxiliares convencionais conhecidas para a preparação de formas de administração sólidas. É preferível que estes amolecedores, tais como polietileno glicol, e que influem sobre a liberação da substância ativa, sejam de preferência polímeros, hidrófobos ou hidrófilos, de preferência polímeros

hidrófilos, sendo especialmente preferida a hidróxi-propilcelulose, e/ou antioxidantes. Como antioxidantes são adequados o ácido ascórbico, butil-hidróxi-anisol, butil-hidróxi-toluol, sais do ácido ascórbico, monotio-glicerina, 5 ácido fosfórico, vitamina C, vitamina E e seus derivados, bissulfito de sódio, sendo especialmente preferidos butil-hidróxi-toluol (BHT) ou butil-hidróxi-anisol (BHA) e α-tocoferol.

O antioxidante é empregado, de preferência, em 10 quantidades que vão de 0,01 a 10% em peso, de preferência de 0,03 a 5% em peso, com base no peso total da forma de administração.

As formas de administração de acordo com a presente invenção se caracterizam pelo fato de que devido à 15 sua dureza não podem ser pulverizados com o auxílio de meios de trituração que estão disponíveis para o toxicômano, tais como almofariz e pilão. Um abuso por via oral, parenteral, especialmente intravenosa, ou nasal é deste modo praticamente excluído. A fim, no entanto, de se 20 evitar qualquer abuso possível da forma de administração de acordo com a presente invenção, as formas de administração de acordo com a presente invenção podem em uma modalidade conter como substâncias auxiliares (B) outros meio que dificultam ou impedem um abuso.

Portanto, a forma de administração à prova de 25 abuso de acordo com a presente invenção, pode, além de uma ou mais substâncias ativas com potencial para abuso, além de pelo menos um polímero endurecedor (C) e além de opcionalmente pelo menos uma cera (D), apresentar ainda 30 como substâncias auxiliares (B) pelo menos um dos

componentes (a) - (e) abaixo:

(a) pelo menos uma substância irritante para as fossas nasais e/ou garganta,

5 (b) pelo menos um meio que aumenta a viscosidade, e que forma, com o auxilio de uma quantidade necessária mínima de um líquido aquoso a partir do extrato obtido da forma de administração, um gel, que com a sua introdução em uma quantidade adicional de um líquido aquoso permanece distingível visualmente,

10 (c) pelo menos um antagonista para cada uma das substâncias ativas com potencial para abuso,

(d) pelo menos um emético,

(e) pelo menos um corante como meio repelente,

(f) pelo menos uma substância amarga

15 Cada um dos componentes (a) a (f) é adequado por si só como segurança da forma de administração de acordo com a presente invenção contra abuso. O componente (a), portanto, se presta de preferência como repelente contra um abuso por via nasal, oral e/ou parenteral, de preferência intravenosa, o componente (b) de preferência como repelente contra o abuso por via parenteral, sendo especialmente preferível intravenosa, e/ou por via nasal, o componente (c) de preferência contra abuso por via nasal e/ou parenteral, especialmente, de preferência, intravenosa, o componente (d) de preferência contra abuso por via parenteral, sendo especialmente preferida a via intravenosa, e/ou via oral e/ou nasal, o componente (e) como meio visual repelente contra o abuso oral ou parenteral e o componente (f) contra o abuso oral ou nasal.

20

25

30 Com o emprego concomitante, de acordo com a presente

invenção, de pelo menos um dos componentes citados acima, consegue-se, com as formas de administração de acordo com a presente invenção se dificultar ainda mais eficazmente o abuso de substâncias medicamentosas.

5 Na modalidade a forma de administração de acordo com a presente invenção pode ainda apresentar dois ou mais dos componentes (a) - (f) em uma combinação, de preferência (a), (b) e opcionalmente (c) e/ou (f) e/ou (e) ou então (a), (b) e opcionalmente (d) e/ou (f) e/ou (e).

10 Em uma outra modalidade a forma de administração de acordo com a presente invenção pode apresentar todos os componentes (a) - (f).

15 Na medida em que a forma de administração de acordo com a presente invenção contra abuso abrange o componente (a), cogita-se em todas as substâncias de acordo com a presente invenção como as substâncias irritantes para as fossas nasais e/ou garganta, substâncias estas que por tal aplicação através das fossas nasais e/ou garganta produzem uma reação do corpo que ou é tão desagradável para o toxicômano que ele não deseja ou não pode continuar com a aplicação, uma queimação, por exemplo, ou então que se opõem de modo fisiológico à absorção da substância ativa correspondente através de um aumento da secreção nasal ou de espirros, por exemplo. Estas substâncias, que habitualmente irritam as fossas nasais e/ou a garganta, podem produzir mesmo por via parenteral, especialmente intravenosa, uma sensação muito desagradável, chegando até a produzir dores insuportáveis, de modo que o toxicômano não queira ou não possa continuar a tomá-las.

30 As substâncias irritantes para as fossas nasais

e/ou a garganta que são especialmente adequadas são aquelas substâncias que produzem uma queimação, um prurido, uma irritação com espirros, um aumento de secreção ou uma combinação de pelo menos duas destas irritações. Os versados na técnica conhecem tais substâncias e as quantidades que devem ser convencionalmente empregadas ou então pode determiná-las por simples tentativas prévias.

A substância irritante para as fossas nasais e/ou garganta do componente (a) se baseia, de preferência, em um ou mais ingredientes ou em um ou mais partes de plantas de pelo menos uma droga de substância picante.

As drogas de substância picante correspondentes são conhecidas dos versados na técnica e são descritas em "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" do Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2a. edição elaborada, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-Nova York, 1982, página 82. A descrição correspondente é introduzida a título de referência e constitui parte da obrigação.

Fica subentendido que a unidade de administração consiste em uma unidade de dosagem separada ou separável, tal como um comprimido ou uma cápsula, por exemplo.

É preferível que à forma de administração de acordo com a presente invenção possa ser adicionado como componente (a) um ou muitos ingredientes pelo menos de uma droga de substância picante, selecionada do grupo que abrange Allii sativi Bulbus, Asari Rhizoma c. Herba, Calami Rhizoma, Capsici Fructus (páprica), Capsici Fructus acer (pimenta caiena), Curcumae longae Rhizoma, Curcumae xanthorrhizae Rhizoma, Galangae Rhizoma, Myristicæ Semen, Piperis nigri Fructus (pimenta do reino), Sinapis albae

(Erucae) Semen, Sinapis nigri Semen, Zedoariae Rhizoma e Zingiberis Rhizoma, sendo especialmente preferível do grupo que consiste em Capsici Fructus (páprica), Capsici Fructus acer (pimenta caiena) e Piperis nigri Fructus (pimenta do reino).

No caso dos ingredientes das drogas de substâncias picantes trata-se, de preferência, de compostos de o-metóxi(metil)-fenol, compostos de amida de ácido, óleos de mostarda ou compostos de sulfeto ou de compostos deles derivados.

É especialmente preferível que pelo menos um ingrediente das drogas de substâncias picantes seja selecionado do grupo que consiste em miristicina, elemicina, isoeugenol, β -asaron, safrol, asaróis, xanthorrhizol, capsaicinóides, de preferência capsaicina, piperina, de preferência trans-piperina, glicosinolatos, de preferência à base de óleos de mostarda não voláteis, sendo especialmente preferível à base de óleo p-hidróxi-benzil sinápico, de óleo metil-mercaptop-sinápico ou de óleo metil-sulfonil-sinápico, e compostos derivados destes ingredientes.

É preferível que A forma de administração de acordo com a presente invenção pode, de preferência, conter os componentes vegetais das drogas de tais substâncias picantes numa quantidade de 0,01 a 30% em peso, especialmente, de preferência, de 0,1 a 0,5% em peso, sempre com base no peso total da unidade de administração. Se forem empregados um ou mais ingredientes de tais drogas de substâncias picantes, sua quantidade na unidade de administração de acordo com a presente invenção

constituirá, de preferência, de 0,001 a 0,005% em peso com base no peso total da unidade de administração.

Uma outra possibilidade no caso da forma de administração de acordo com a presente invenção de atuar contra o abuso consiste em se adicionar pelo menos um meio que aumenta a viscosidade como o componente adicional (b) da forma de administração, que impede o seu abuso, meio este que, com o auxílio de uma quantidade mínima necessária de um líquido aquoso, de preferência em forma de um extrato aquoso obtido da forma de administração, forma um gel, que dificilmente poderia ser aplicado sem perigo e que com a sua introdução em uma quantidade adicional de um líquido aquoso permanece, de preferência, distingível visualmente.

A capacidade de ser distinguido visualmente, dentro do contexto da presente invenção significa que o gel contendo a substância ativa que se forma com o auxílio de uma quantidade mínima necessária de líquido aquoso, por introdução, de preferência com o auxílio de uma agulha de injeção, em uma quantidade adicional de líquido aquoso a uma temperatura de 37°C permanece substancialmente insolúvel e associado e não pode ser disperso de modo simples, de modo que se torna impossível uma aplicação segura por via parenteral, especialmente intravenosa. A duração da capacidade de ser distinguido visualmente é, de preferência, de no mínimo um minuto, de preferência de no mínimo 10 minutos.

O aumento da viscosidade do extrato faz com que a sua capacidade de passar por uma agulha, isto é, a sua capacidade de ser injetado, seja dificultada ou mesmo impossibilitada. Na medida em que o gel permanece

visualmente distinguível, isto significa que o gel obtido com a sua introdução em uma quantidade adicional de líquido aquoso, tal como com a sua injeção no sangue, inicialmente permanece na forma de um filamento predominantemente contínuo, que na verdade se subdivide por efeito mecânico em fragmentos menores, mas não pode se dispersar ou mesmo se dissolver suficientemente para permitir uma aplicação segura por via parenteral, especialmente intravenosa. Em combinação com pelo menos um componente (a) a (e) opcional, tal fenômeno leva ainda a uma sensação desagradável de queimação, vômitos, mau gosto e/ou intimidação visual.

Uma aplicação por via intravenosa de um tal gel produziria, portanto, muito provavelmente a obstrução de vasos, associada com graves danos à saúde do toxicômano.

Para se verificar se um meio que aumenta a viscosidade é adequado como componente (b) para ser empregado na forma de administração de acordo com a presente invenção, a substância ativa é misturada com o meio que aumenta a viscosidade e suspensa em 10 mL de água a uma temperatura de 25°C. Se um gel se formar que satisfaça as condições citadas acima, tal meio que aumenta a viscosidade é considerado adequado para uma prevenção ou impedimento adicional do abuso no caso de formas de administração de acordo com a presente invenção.

Na medida em que é acrescentado o componente (b) à forma de administração de acordo com a presente invenção, empregam-se de preferência, uma ou mais meios que aumentam a viscosidade, que são selecionados do grupo que abrange celulose microcristalina com 11% em peso de carbóxi-metil-celulose sódica (Avicel® RC 591), carbóxi-metil-celulose

sódica (Blanose[®], CMC-Na C300P[®], Frimulsion BLC5[®], Tylose C300 P[®]), ácido poliacrílico (Carbopol[®] 980 NF, Carbopol[®] 981), farinha de caroço de *Ceratonia siliqua* (Cesagum[®] LA-200, Cesagum[®] LID/150, Cesagum[®] LN-1), pectinas de frutos cítricos ou de maçãs (Cesapectin[®] HM Medium Rapid Set), amido de milho ceroso (C*Gel 04201[®]), alginato de sódio (Frimulsion ALG (E401)[®]), farinha de caroço de guar (Frimulsion BM[®], Polygum 26/1-75[®]), iota-carragenana (Frimulsion D021[®]), goma caraia, goma gelan (Kelcogel F[®], Kelcogel L T100[®]), galactomanan (Meyprogat 150[®]), farinha de caroço de tara (Polygum 43/1[®]), alginato de propileno glicol (Protanal-Ester SD-LB[®]), pectina de maçãs, hialuronato de sódio, traganto, goma de tara (Vidogum SP 200[®]), goma de polissacarídeo fermentado-Welan (K1A96) e goma xantana (Xantural 180[®]). A goma xantana é especialmente preferida. As indicações dadas entre parênteses são nomes comerciais com os quais os materiais respectivos estão disponíveis no mercado. Em geral basta uma quantidade de 0,1 a 20% em peso, sendo especialmente preferida de 0,1 a 15% em peso com base no peso total da forma de administração, do meio que aumenta a viscosidade citado, a fim de satisfazer as condições citadas acima.

Os meios que aumentam a viscosidade do componente (b), até agora previstos, se encontram na forma de administração de acordo com a presente invenção de preferência, em quantidades de ≥ 5 mg por unidade de administração, isto é por unidade de dosagem.

Em uma modalidade especialmente preferida da presente invenção, empregam-se como componente (b) meios tais que aumentam a viscosidade que formam durante a

extração da forma de administração com a quantidade mínima necessária de líquido aquoso um gel, que contém bolhas de ar. Os géis assim obtidos se caracterizam por uma aparência turva, que alerta adicionalmente de modo visual o toxicômano usuário potencial e o dissuade da sua aplicação por via parenteral.

O componente (C) pode eventualmente servir como um meio que aumenta a viscosidade adicional, que, com o auxílio de uma quantidade mínima necessária de um líquido aquoso, forma um gel.

É também possível se preparar a forma de administração de acordo com a presente invenção de modo que os meios que aumentam a viscosidade e os demais componentes sejam dispostos fisicamente separados entre si.

Além disso, a forma de administração de acordo com a presente invenção pode apresentar para a prevenção e segurança contra abuso o componente (c), mais exatamente um ou muitos antagonistas para a substância ativa ou as substâncias ativas com potencial para abuso, estando a quantidade de antagonistas, de preferência, fisicamente separada dos demais componentes da forma de administração de acordo com a presente invenção e não se desencadeando nenhum efeito do antagonista quando tal forma for empregada de modo correto conforme previsto.

Os antagonistas adequados para impedir o abuso das substâncias ativas são conhecidos dos versados na técnica e podem ser empregados na forma de administração de acordo com a presente invenção no estado em que se encontram ou na forma de derivados correspondentes, especialmente ésteres ou éteres, ou na forma de compostos

correspondentes toleráveis do ponto de vista fisiológico, especialmente na forma de seus sais ou solvatos.

Na medida em que a substância ativa presente na forma de administração consiste em um opióide, empregam-se, 5 de preferência, como antagonista um antagonista selecionado do grupo que abrange Naloxona, Naltrexona, Nalmefen, Nalida, Nalmexona, Nalorfina, Nalufina opcionalmente na forma de um composto correspondente tolerável do ponto de vista fisiológico, especialmente na forma de uma base, um 10 sal ou solvato. É preferível que os tais antagonistas, na medida em que é prevista a utilização do componente (c), sejam empregados numa quantidade de ≥ 1 mg, sendo especialmente preferido numa quantidade de 3 a 100 mg, sendo extremamente preferido em uma quantidade de 5 a 50 mg 15 por forma de administração, isto é por unidade de dosagem.

Se a forma de administração de acordo com a presente invenção apresentar como substância ativa um estimulante, o antagonista preferido é um neuroléptico, de preferência, pelo menos um composto selecionado do grupo 20 que consiste em haloperidol, prometacina, flúor-fenozina, perfenazina, levomepromazina, tioridazina, perazina, cloropromazina, cloro-proteazina, zuclopantexol, flupentexol, pritipendil, zotepina, penperidol, piparmeron, melperol e bromoperidol.

25 A forma de administração de acordo com a presente invenção apresenta de preferência estes antagonistas em uma dosagem convencional terapêutica conhecida dos especialistas, sendo especialmente preferido em uma quantidade por unidade de dosagem de dobrada a triplicada 30 em relação à dosagem habitual.

Na medida que a combinação de prevenção e segurança da forma de administração contra abuso abrange o componente (d), ela pode apresentar pelo menos um emético que ocorre de preferência em uma disposição fisicamente separada dos demais componentes da forma de administração de acordo com a presente invenção, e que durante o emprego prescrito não deve produzir o desencadeamento do seu efeito no corpo.

Os eméticos adequados para impedir o abuso de uma substância ativa são conhecidos dos versados na técnica e podem ser empregados no estado em que se encontram ou na forma de derivados correspondente, especialmente de ésteres ou éteres, ou na forma de compostos correspondentes toleráveis do ponto de vista fisiológico, especialmente na forma de seus sais ou solvatos na forma de administração de acordo com a presente invenção.

Na forma de administração de acordo com a presente invenção pode ser de preferência cogitado um emético à base de um ou mais ingredientes de Radix Ipecacuanhae (Ipeca) de preferência à base do ingrediente emetina, conforme descrito em "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" do Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2a. edição elaborada, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-Nova York, 1982, por exemplo. A descrição correspondente pelo presente é introduzida a a título de referência e é considerada como parte da presente divulgação.

A forma de administração de acordo com a presente invenção pode, de preferência, apresentar como componente (d) o emético emetina, de preferência em uma quantidade de

≥ 3 mg, sendo especialmente preferido de ≥ 10 mg e extremamente preferido numa quantidade de ≥ 20 mg por forma de administração, isto é, unidade de dosagem.

Na forma de administração à prova de abuso de acordo com a presente invenção pode também ser empregado como emético de preferência a apomorfina, de preferência numa quantidade de ≥ 3 mg, sendo especialmente preferido de ≥ 5 mg e extremamente preferido de ≥ 7 mg por unidade de dosagem.

Na medida em que a forma de administração de acordo com a presente invenção contém o componente (e) como uma substância auxiliar adicional para impedir o abuso, com o emprego de uma tal substância corante, especialmente durante a tentativa de se extrair a substância ativa para uma aplicação por via parenteral, de preferência intravenosa, produz-se um tingimento intensivo de uma solução aquosa correspondente, o que pode levar à intimidação do usuário potencial toxicômano. Mesmo o abuso por via oral, que consiste na ingestão habitualmente por meio de uma extração aquosa da substância ativa, pode ser prevenido com este tingimento. Os corantes adequados, assim como as quantidades necessárias para este efeito de intimidação podem ser encontrados em WO 03/015531, devendo a divulgação correspondente ser considerada como fazendo parte da presente publicação e ser a ela incorporada a título de referência.

Na medida em que a forma de administração de acordo com a presente invenção contém, como uma substância auxiliar adicional para impedir o abuso, o componente (f), com esta adição de pelo menos uma substância amarga e com

um sabor desagradável deste modo introduzido na forma de administração é impedido ainda mais o abuso da forma de administração por via oral e/ou nasal.

As substâncias amargas adequadas, assim como as 5 quantidades eficazes para a sua utilização, podem ser encontradas em US-2003/0064099 cuja divulgação deve ser considerada como divulgação do presente pedido e ser a ele incorporada a título de referência. Como substâncias amargas são adequados, de preferência, óleos aromáticos, de 10 preferência óleo de hortelã, óleo de eucalipto, óleo de amêndoas, mentol e suas misturas, aromatizantes de frutas, de preferência de limões, laranjas, limas, cidra e suas misturas, e/ou benzoato de denatônio (Bitrex[®]). O benzoato de denatônio é especialmente preferido.

15 A forma de administração sólida de acordo com a presente invenção se presta para aplicação por via oral, vaginal ou retal, de preferência para a via oral. É preferível que não forme película.

A forma de administração de acordo com a presente 20 invenção podem se encontrar em forma de partículas múltiplas, de preferência na forma de microcomprimidos, microcápsulas, microgrânulos, granulados, esferóides, microesferas ou grânulos, opcionalmente preenchendo cápsulas ou comprimidos em forma de comprimidos, de 25 preferência para a administração oral. É preferível que as formas em partículas múltiplas apresentem um tamanho mais exatamente distribuição de tamanhos na faixa de 0,1 a 3 mm, especialmente proferível na faixa de 0,5 a 2 mm. Dependendo da forma de administração desejada, são concomitantemente 30 empregados opcionalmente também as substâncias auxiliares

(B) convencionais para a preparação da forma de administração. A forma de administração sólida de acordo com a presente invenção à prova de abuso é de preferência produzida sem o emprego de extrusor, sendo de preferência misturados em conjunto os componentes (A), (B), (C) e o componente (D) opcionalmente presente assim como opcionalmente pelo menos um dos componentes (a) - (f) opcionalmente presentes adicionais e que impedem o abuso, ou quando necessário são misturados separadamente com o acréscimo do componente (C) e opcionalmente do componente (D), sendo a mistura resultante ou as misturas resultantes formado ou formados opcionalmente depois de uma granulação na forma de administração, por aplicação de força, com aquecimento prévio ou simultâneo.

Este aquecimento e aplicação de força para a produção da forma de administração se produzem sem o emprego de extrusor.

A mistura dos componentes (A), (B), (C) e opcionalmente (D), assim como dos demais componentes opcionalmente presentes (a) - (f) e opcionalmente do componente (C) e do opcionalmente presente (D) se produz em um aparelho de mistura conhecido dos versados na técnica. O aparelho de mistura pode ser, de preferência, um misturador de rolos, um misturador de vibratório, um misturador de cisalhamento ou misturador forçado.

A mistura resultante ou as misturas resultantes é(são) de preferência, diretamente formada na forma de administração de acordo com a presente invenção por aplicação de força com um aquecimento prévio ou simultâneo. A mistura pode ser formada, por exemplo, por redução direta

a comprimidos em comprimidos. No caso de uma produção direta de comprimidos com um aquecimento simultâneo, com o auxílio do aparelho de fabricação de comprimidos, isto é da placa de compressão superior, placa de compressão inferior e das matrizes, a mistura a ser comprimida é aquecida pelo menos até o ponto de amolecimento do componente polimérico (C) sendo simultaneamente comprimida. No caso de uma fabricação direta de comprimidos com aquecimento prévio, o material a ser comprimido, é aquecido imediatamente antes de ser convertido em comprimidos pelo menos até a temperatura de amolecimento do componente (C), sendo em seguida comprimido com o auxílio do aparelho de fabricação de comprimidos.

A mistura resultante dos componentes (A), (B), (C) e opcionalmente do componente (d) assim como dos componentes (a) a (f) opcionalmente presentes ou da mistura de pelo menos um destes componentes (a) a (f) com o componente (C) pode também ser primeiro granulada e em seguida submetida a uma aplicação de força com um aquecimento prévio ou simultâneo para formar a forma de administração de acordo com a presente invenção.

Em cada aplicação de força esta somente é mantida até a forma de administração ter atingido uma dureza de resistência a fratura de no mínimo 500 N.

A granulação pode ser produzida por granulação úmida ou granulação no estado fundido em granuladores conhecidos.

Cada uma das etapas de processo citadas, especialmente as de aquecimento e a de aplicação de força simultânea ou subsequente para a produção da forma de

administração de acordo com a presente invenção, se produz sem o emprego de extrusor.

Em uma outra modalidade preferida, a forma de administração de acordo com a presente invenção se encontra na forma de um comprimido, uma cápsula ou na forma de um sistema oral terapêutico osmótico (OROS), de preferência quando está presente ainda pelo menos um outro componente 5 (a) - (f) que impede o abuso.

Na medida em que os componentes (c) e/ou (d) e/ou 10 (f) estão presentes na forma de administração de acordo com a presente invenção, deve se tomar cuidado para que eles sejam de tal modo formulados ou estejam numa dose tão pequena, que durante a aplicação prescrita da forma de administração não possa se desenvolver no paciente 15 praticamente nenhum efeito negativo e nem prejuízo da eficácia da substância ativa.

Quando a forma de administração de acordo com a presente invenção contém o componente (d) e/ou (f), deve se escolher de tal modo a dosagem, que no caso de uma 20 aplicação por via oral prescrita não possa se produzir nenhum efeito negativo. Se, no entanto, a dosagem prevista for ultrapassada por meio de um abuso, produz-se náusea ou vômitos ou gosto desagradável. A quantidade respectiva do componente (d) e/ou (f) que ainda é tolerada pelo paciente 25 durante uma aplicação por via oral prescrita, pode ser determinada pelos versados na técnica com simples tentativas prévias.

Na medida em que, independentemente da forma de administração de acordo com a presente invenção ser praticamente impossível de ser pulverizada, é previsto para 30

a segurança da forma de administração, o emprego dos componentes (c) e/ou (d) e/ou (f), estes componentes devem ser empregados de preferência numa dosagem tão alta, que no caso de uma aplicação de abuso da forma de administração produz-se um efeito negativo intenso no toxicômano. Isto se consegue, de preferência, com uma separação física pelo menos entre a substância ativa ou entre as substâncias ativas e os componentes (c) e/ou (d) e/ou (f), estando a substância ativa presente ou as substâncias ativas presentes de preferência contida pelo menos em uma subunidade (X) e os componentes (c) e/ou (d) e/ou (f) em pelo menos uma subunidade (Y), não desenvolvendo os componentes (c), (d) e (f), o seu efeito durante uma aplicação prescrita da forma de administração durante a ingestão e/ou no corpo, e sendo os demais componentes da formulação especialmente o componente (C) e opcionalmente (D) idênticos.

Na medida em que a forma de administração de acordo com a presente invenção apresenta pelo menos 2 dos componentes (c) e (d) ou (f), estes podem estar presentes na mesma subunidade (Y) ou em subunidades diferentes. É preferível que, na medida em que se encontram presentes, todos os componentes (c) e (d) e (f) se encontrem na mesma subunidade (Y).

Subunidades no contexto da presente invenção significam preparados sólidos que além das substâncias auxiliares convencionais conhecidas dos versados na técnica, contêm a(s) substância(s) ativa(s), pelo menos um polímero (C) e o componente (D) opcionalmente presente e opcionalmente pelo menos um dos componentes (a) e/ou (b)

opcionais, ou de cada vez pelo menos um polímero (C) e opcionalmente (D) e o(s) antagonista(s) e/ou o emético (os eméticos) e/ou o componente (e) e o componente (f) e opcionalmente pelo menos um dos componentes opcionais (a) e/ou (b). Neste caso deve se tomar cuidado no sentido de que cada uma das subunidades citadas seja formulada pelo processo citado acima.

Uma vantagem considerável da formulação separada das substâncias ativas dos componentes (c) ou (d) ou (f) em subunidades (X) e (Y) da forma de administração de acordo com a presente invenção consiste no fato de que, durante a sua aplicação prescrita, os componentes (c) e/ou (d) e/ou (f) não são praticamente liberados por ingestão e/ou no corpo ou então somente são liberados em quantidades tão pequenas, que eles não podem desencadear um efeito que seja nocivo ao paciente ou para o sucesso da terapia, ou então durante a passagem pelo corpo do paciente são liberados em tais formas de liberação, que não ocorre uma reabsorção suficiente para ter algum efeito. É preferível que os componentes (c) e/ou (d) e/ou (f), durante uma aplicação prescrita da forma de administração, praticamente não sejam liberados ou não sejam percebidos pelo paciente.

Os versados na técnica compreendem que estas condições citadas acima podem variar, dependendo de cada um dos componentes (c), (d) e/ou (f) empregados assim como da formulação das subunidades ou da forma de administração. A formulação ótima para cada forma de administração pode ser determinada previamente por simples tentativas. O decisivo é fazer com que cada subunidade contenha o polímero (C) e opcionalmente o componente (D) e seja formulada do modo

disposto acima.

Se os toxicômanos, contra qualquer expectativa, conseguirem pulverizar, visando ingerir de modo abusivo a substância ativa, a forma de administração de acordo com a 5 presente invenção que contém o componente (c) e/ou (e) e/ou (d) e/ou (f) nas subunidades (Y), e obter um pó, que é extraído com um meio de extração adequado, obtém-se além da substância ativa também cada um dos componentes (c) e/ou (e) e/ou (f) e/ou (d) em uma forma tal, que não será 10 simples se separar os mesmos da substância ativa, de modo que com a aplicação da forma de administração manipulada, especialmente por administração oral e/ou parenteral, seu efeito se desencadeia por ingestão e/ou no corpo e produz 15 no toxicômano um efeito negativo correspondente ao do componente (c) e/ou (d) e/ou (f), ou então uma tentativa de extrair a substância ativa intimidada pela coloração, impedindo assim o abuso da forma de administração.

A formulação de uma forma de administração de acordo com a presente invenção, em que se produz uma 20 separação física da substância ativa ou das substâncias ativas dos componentes (c), (d) e/ou (e), de preferência por formulação em diferentes subunidades, pode ser produzida de um modo múltiplo, podendo as subunidades na forma de administração de acordo com a presente invenção 25 estar em qualquer disposição física possível, desde que sejam satisfeitas as condições citadas acima para a liberação dos componentes (c) e/ou (d).

Os versados na técnica compreendem que o(s) componente(s) opcionalmente (a) e/ou (b) também presentes 30 podem ser formulados de preferência tanto em cada uma das

subunidades (X) e (Y) como também na forma de subunidades independentes correspondendo às subunidades (X) e (Y) na forma de administração de acordo com a presente invenção, desde que não seja prejudicada pelo modo da formulação a segurança da forma de administração contra abuso assim como contra a liberação de substância ativa na aplicação prescrita e o polímero (C) e o componente opcional (D) sejam formulados juntos e a formulação seja conduzida de acordo com o processo citado acima para a obtenção da dureza necessária.

Em uma modalidade preferida da forma de administração de acordo com a presente invenção as subunidades (X) e (Y) ocorrem em forma de partículas múltiplas, sendo preferidos microcomprimidos, 15 microcápsulas, microgrânulos, granulados, esferóides, microesferas ou grânulos, e tanto para a subunidade (X) como para a (Y) é escolhida a mesma forma, isto é, formato, para que não seja possível nenhuma separação das subunidades (X) das (Y), por separação mecânica, por 20 exemplo. As formas em partículas múltiplas apresentam de preferência um tamanho de partícula na faixa de 0,1 a 3 mm, de preferência de 0,5 a 2 mm.

As subunidades (X) e (Y) em forma de partículas múltiplas podem também ser empregadas, de preferência, para 25 preencher cápsulas ou ser comprimidas em forma de um comprimido, produzindo-se as formulações respectivas de modo tal, que as subunidades (X) e (Y) também são conservadas na forma de administração resultante.

Cada uma das subunidades (X) ou (Y) em partículas 30 múltiplas com um formato idêntico tampouco deve ser

distingível visualmente entre s, para que o toxicômano não possa separar uma da outra por uma separação simples. Isto pode ser garantido pela aplicação de revestimentos idênticos, por exemplo, que além da função de uniformização, também podem assumir outras funções, tais como a de retardamento de uma ou de muitas substâncias ativas ou para produzir uma proteção resistente ao suco gástrico de cada uma das subunidades.

As subunidades em partículas múltiplas podem 10 também ser formuladas em forma de pasta ou como suspensão em meios de suspensão aceitáveis do ponto de vista farmacêutico como uma forma de administração oral.

Em uma outra modalidade preferida da presente invenção as subunidades (X) e (Y) são dispostas formando 15 camadas distintas.

Para tal é preferível que as subunidades (X) e (Y) em forma de camadas sejam dispostas verticalmente ou horizontalmente uma em relação a outra na forma de administração de acordo com a presente invenção, podendo 20 também estar presentes na forma de administração uma ou mais subunidades (X) em forma de camadas e uma ou mais subunidades (Y) em forma de camadas, de modo que se consideram na presente invenção além das séries de camadas preferidas (X) - (Y) ou (X) - (Y) - (X) outras séries de camadas, 25 opcionalmente em combinação com camadas que contêm os componentes (a) e/ou (b).

Também é preferida uma forma de administração de acordo com a presente invenção na qual a subunidade (Y) forma um núcleo que é envolvido totalmente pela subunidade (X), podendo se encontrar entre estas camadas uma camada de 30

separação (Z). Uma construção análoga se presta de preferência também para as formas em partículas múltiplas citada acima, sendo as duas subunidades (X) e (Y) assim como uma camada de separação (Z) opcional, que devem 5 satisfazer a exigência de dureza de acordo com a presente invenção, formuladas em uma e mesma forma em partículas múltiplas. Em uma outra modalidade preferida da forma de administração de acordo com a presente invenção a subunidade (X) forma um núcleo, que é envolvido pela 10 subunidade (Y), apresentando esta última pelo menos um canal que conduz do núcleo para a superfície da forma de administração.

Entre uma camada da subunidade (X) e uma camada da subunidade (Y) a forma de administração de acordo com a 15 presente invenção pode apresentar uma ou muitas, de preferência uma, camada de separação (Z) que opcionalmente inflável, para criar uma separação física entre a subunidade (X) e (Y).

Na medida em que a forma de administração de 20 acordo com a presente invenção apresenta as subunidades (X) e (Y) assim como uma camada de separação (Z) opcional em uma disposição pelo menos parcialmente vertical ou horizontal, ela se encontra, de preferência, na forma de um comprimido ou de um laminado.

Neste caso em uma modalidade especialmente 25 preferida a superfície livre total da unidade (Y) e opcionalmente pelo menos uma parte da superfície da(s) subunidade(s) (X) e opcionalmente pelo menos uma parte da superfície livre da(s) camada(s) de separação opcional(ais) (Z) podem ser revestidas com pelo menos uma camada de 30

barreira (Z') que impede a liberação do componente (c) e/ou (e) e/ou (d) e/ou (f). A camada de barreira (Z') também deve satisfazer as condições de dureza de acordo com a presente invenção.

5 Também especialmente preferida é uma modalidade da forma de administração de acordo com a presente invenção que apresenta uma disposição vertical ou horizontal das camadas das subunidades (X) e (Y) e pelo menos uma camada de impulsão (p) disposta entre elas assim como opcionalmente uma camada de separação (Z), em que o total 10 das superfícies livres do conjunto de camadas constituído pelas unidades (X) e (Y), da camada de impulsão e da composição de separação opcional (Z) é protegido por um revestimento semipermeável (E) que é permeável a um meio de 15 liberação, isto é, habitualmente um líquido fisiológico, e essencialmente impermeável à substância ativa e para o componente (c) e/ou (d) e/ou (f), apresentando este revestimento (E) na região da subunidade (X) pelo menos um orifício para a liberação da substância ativa.

20 Os versados na técnica conhecem uma forma de administração análoga com a denominação de sistema oral terapêutico osmótico (OROS), por exemplo, assim como os materiais adequados e processos para a sua produção, descritos, por exemplo, em US 4.612.008, US 4.765.989 e de 25 US 4.783.337. As descrições correspondentes são incorporadas ao presente documento a título de referência, constituindo parte da divulgação.

Em uma outra modalidade preferida, a subunidade (X) da forma de administração de acordo com a presente invenção tem a forma de um comprimido cujo filete e uma das

duas superfícies principais são cobertas com uma camada de barreira (Z') que contém o componente (c) e/ou (d) e/ou (f).

Os versados na técnica compreenderão que se pode fazer variar as substâncias auxiliares da(s) subunidade(s) (X) ou (Y) assim como da(s) camada(s) de separação opcional (ais) (Z) e/ou da(s) camada(s) de barreira (Z'), dependendo da sua disposição na forma de administração de acordo com a presente invenção, do tipo de aplicação, assim como dependendo de cada substância ativa do(s) componentes opcionais (a) e/ou (b) e/ou (e) e do componente(s) e/ou (d) e/ou (f), substâncias auxiliares estas que são empregadas na preparação da forma de administração de acordo com a presente invenção. Os materiais que apresentam as qualidades necessárias a cada uma delas são conhecidos dos versados na técnica.

Na medida em que se pode impedir a liberação do componente (c) e/ou (d) e/ou (f) da subunidade (Y) da forma de administração de acordo com a presente invenção com o auxílio de um revestimento, de preferência de uma camada de barreira, a subunidade pode ser constituída por materiais convencionais conhecidos dos versados na técnica, desde que ela contenha um polímero (C) e opcionalmente (D) para satisfazer as exigências de dureza da forma de administração de acordo com a presente invenção.

Se não for prevista uma camada de barreira correspondente (Z') para impedir a liberação do componente (c) e/ou (d) e/ou (f), os materiais das subunidades são de tal modo escolhidos que fique praticamente excluída a possibilidade de uma liberação de cada um dos componentes

(c) e/ou (d) da subunidade (Y). Para tal podem ser empregados, de preferência, os materiais citados abaixo que também se prestam para a formação da camada de barreira.

Os materiais preferidos são tais que podem ser selecionados do grupo que abrange alquil celuloses, hidróxi-alquil celulose, glicanos, esclero-glicanos, mananos, xantanas, copolímeros constituídos por poli[bis(p-carbóxi-fenóxi)propano e ácido sebácico, de preferência numa relação molar de 20:80 (disponível no mercado sob a denominação comercial Polifeprosan 20[®]), carbóxi-metil celulose, éteres de celulose, ésteres de celulose, nitroceluloses, polímeros à base de ácido (met)acrílico assim como os seus ésteres, poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, polialquíleno-glicóis, polialquílenóxidos, polialquíleno-teteftalatos, álcoois polivinílicos, éteres polivinílicos, ésteres polivinílicos, polivinis halogenados, poliglicolídeos, polissiloxanos assim como poliuretanos e seus copolímeros.

Materiais especialmente adequados podem ser selecionados do grupo que abrange metil celulose, etil celulose, hidróxi-propil celulose, hidróxi propil metil celulose, hidróxi-butil metil celulose, acetato de celulose, propionato de celulose (de peso molecular baixo, médio ou elevado), acetato propionato de celulose, acetato butirato de celulose, acetato ftalato de celulose, carbóxi-metil celulose, triacetato de celulose, sulfato sódico de celulose, polimetil metacrilato, polietil metacrilato, polibutil metacrilato, poliisobutil metacrilato, poli-hexil metacrilato, poliisodecil metacrilato, polilauryl metacrilato, polifenil metacrilato, polimetil acrilato,

poliisopropil acrilato, poliisobutil acrilato, poliocta decil acrilato, polietileno, polietileno de densidade mais baixa, polietileno de alta densidade, polipropileno, polietileno glicol, polietilenóxido, polietileno
5 tereftalato, álcool polivinílico, éter polivinil isobutílico, poli(acetato de vinila) e poli(cloreto de vinila).

Copolímeros especialmente adequados podem ser escolhidos do grupo que abrange copolímeros constituídos
10 por butil metacrilato e isobutil metacrilato, copolímeros de éter metilvinílico e ácido maléico com um peso molecular elevado, copolímeros de éter metilvinílico e monoetyl éster do ácido maléico, copolímeros de éter metilvinílico e de anidrido do ácido maléico assim como copolímeros de álcool
15 vinílico e acetato de vinila.

Outros materiais especialmente adequados para a formulação da camada de barreira são policaprolacton preenchido com amido (WO98/20073), poliéster amidas alifáticas (DE 19 753 534 A1, DE 19 800 698 A1, EP
20 0 820 698 A1) poliéster uretanos aromáticos (DE 19822979), poli-hidróxi-alcanoatos, especialmente poli-hidróxi-butiratos, poli-hidróxi-valeriatos), caseína (DE 4 309 528), polilactídeos e copolilactídeos (EP 0 980 894 1). As descrições correspondentes são incorporadas ao
25 presente documento a título de referência e são considerados parte da divulgação.

Opcionalmente, os materiais citados acima podem ser misturados com outras substâncias auxiliares convencionais, conhecidas dos versados na técnica, de preferência selecionadas do grupo que abrange amaciantes,
30

meios deslizante, antioxidante, tais como monoestearato de glicerina, por exemplo, derivados semi-sintéticos de triglicerídeos, glicerídeos semi-sintéticos, óleo de rícino hidratado, estearato de palmito de glicerina, behenato de glicerina, polivinil pirrolidona, gelatina, estearato de magnésio, ácido esteárico, estearato de sódio, talco, benzoato de sódio, ácido bórico e sílica coloidal, ácidos graxos, triglicerídeos subsituídos, glicerídeos, polióxi-alquíleno glicóis, polialquíleno glicóis e seus derivados.

Na medida em que a forma de administração de acordo com a presente invenção apresenta uma camada de separação (Z'), esta, tal como a subunidade (Y) não envolvida, pode ser constituída, de preferência, pelos materiais acima descritos para a camada de barreira. Os versados na técnica compreenderão que a liberação da substância ativa ou do componente (c) e/ou (d) pode ser controlada também através da espessura da camada de separação para fora de cada subunidade.

A forma de administração de acordo com a presente invenção apresenta uma liberação controlada da substância ativa. Ela se presta neste caso de preferência para uma administração ao paciente duas vezes ao dia.

A forma de administração de acordo com a presente invenção pode apresentar uma ou mais substâncias ativas com um potencial para abuso pelo menos parcialmente em uma forma (além disso) retardada, podendo o retardamento ser conseguido com o auxílio de materiais e processos convencionais conhecidos dos versados na técnica, por inserção da substância ativa em uma matriz retardadora, por exemplo, ou pela aplicação de um ou mais revestimento

retardadores. A liberação da substância ativa deve, no entanto, ser de tal modo controlada, que as condições citadas acima sejam satisfeitas, que pela aplicação prescrita da forma de administração da substância ativa ou das substâncias ativas seja praticamente completamente liberada, antes que o componente (c) e/ou (d) opcionais presentes possam desencadear um efeito negativo. Além disso, o acréscimo de materiais retardadores não pode resultar em nenhum prejuízo da dureza necessária.

A liberação controlada da forma de administração de acordo com a presente invenção é conseguida, de preferência por inserção da substância ativa em uma matriz. As substâncias auxiliares que servem como materiais para a matriz controlam a liberação da substância ativa. Os materiais para a matriz podem ser, por exemplo, hidrófilos, formadores de gel, resultando por este motivo a liberação da substância ativa principalmente por difusão, ou podem ser materiais hidrófobos, resultando disso que a liberação da substância ativa se produz principalmente por difusão dos poros na matriz.

Como materiais para a matriz podem ser empregados materiais hidrófilos toleráveis do ponto de vista fisiológico e que são conhecidos dos versados na técnica. É preferível que sejam empregados como materiais para a matriz hidrófilos polímeros, especialmente preferidos os éteres de celulose, ésteres de celulose ou resinas acrílicas. Especialmente preferidos para se empregar como materiais para a matriz são a etil celulose, hidróxi-propil metil celulose, hidróxi-propil-celulose, hidróxi-metil celulose, ácido poli(met)acrílico e/ou seus derivados tais

como seus sais, amidas ou ésteres.

Também preferidos são materiais para a matriz de materiais hidrófobos, tais como polímeros, ceras, gorduras, ácidos graxos de cadeias longas, álcoois de ácidos graxos 5 ou ésteres ou éteres correspondentes ou então suas misturas. Especialmente preferidos para serem empregados como materiais hidrófobos são os mono ou diglicerídeos de ácidos graxos C12-C30 e/ou Álcoois de ácidos graxos C12-C30 e/ou ceras ou suas misturas.

10 É também possível, se empregar misturas dos materiais hidrófilos e hidrófobos citados acima como materiais para a matriz.

Além disso, os componentes (C) e o componente (D) 15 opcional que servem para se atingir a resistência a fratura necessária de acordo com a presente invenção de pelo menos 500 N, podem também servir como materiais adicionais para a matriz.

Na medida em que a forma de administração de 20 acordo com a presente invenção é prevista para uma aplicação por via oral, ela pode de preferência apresentar um revestimento resistente ao suco gástrico, revestimento este que dependendo do valor de pH do ambiente de liberação se dissolve. Com este revestimento pode se fazer com que a forma de administração de acordo com a presente invenção 25 atravesses o trato estomacal sem se dissolver e a substância ativa somente atinge a liberação no trato intestinal. O revestimento resistente ao suco gástrico se dissolve, de preferência, em um pH entre 5 e 7,5.

Os versados na técnica conhecem materiais e 30 processos correspondentes para o retardamento de

substâncias ativas assim como para a aplicação de revestimento resistentes ao suco gástrico, de "Coated Pharmaceutical Dosage Forms - Fundamentals, Manufacturing Techniques, biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials" de Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang Gerhar, 1a. Edição, 1998, Medpharm Scientific Publiser, por exemplo. A descrição da literatura correspondente é incorporada ao presente documento a título de referência e é considerada como parte da divulgação.

10 **Método para a Determinação da Resistência à Fratura**

Para se testar se um material pode ser empregado como componente (C) ou (D), o material é transformado em um comprimido com um diâmetro de 10 mm e uma altura de 5 mm com uma força de 150 N, a uma temperatura que corresponde pelo menos ao ponto de amolecimento do material, e é determinado com o auxílio de um diagrama DSC do material comprimido. Com comprimidos deste modo produzidos, determina-se com o método para a determinação da resistência à fratura dos comprimidos, publicado no Europäische Arzneibuch 1997, página 143, 144, método Nr. 2.9.8. com o emprego do aparelho em seguida citado a resistência a fratura. Como aparelho para a medição é carregada uma máquina de teste de material Zwick "Zwick Z 2.5", máquina de teste de materiais Fmax 2,5 kN com um trajeto de deslocamento de no máximo 1150 mm, que deve ser ajustado por uma construção com o auxílio de uma coluna e um fuso, um espaço para operações livre voltado para trás de 100 mm e com uma velocidade de teste ajustável entre 0,1 e 800 mm/min e com um software: testControl. Carrega-se

para a medição uma placa de compressão com peças interpostas apara fusáveis e com cilindro (diâmetro de 10 mm), um amortecedor de força, Fmax, 1 kN, diâmetro de 8 mm, classe 0,5 a partir de 10 N, classe 1 a partir de 2N
5 consoante ISO 7500-1 com o certificado de qualidade do fabricante M consoante DIN 55350-18 (Zwick-Bruttolkraft Fmax 1,45 kN) (todos os aparelhos da firma Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Alemanha) com o número de encomenda BTC-FR 2.5 TH. D09 para a máquina de teste, com o número de encomenda BTC-LC
10 0050N. P01 para o amortecedor de força, com o número de encomenda BO 70000 S06 para o dispositivo centralizador

A Figura 1 mostra a medição da resistência a fratura de um comprimido, especialmente o dispositivo de ajuste (6) do comprimido (4) para tal fim empregado antes e
15 durante a medição. Para tal o comprimido (4) é comprimido entre a placa de compressão superior (1) e a placa de compressão inferior (3) do dispositivo não mostrado para a aplicação da força por meio de dois dispositivos de tensionamento de dois componentes; estes dispositivos de
20 tensionamento são firmemente ligados (não ilustrado) com a placa de compressão superior e inferior depois do ajuste da distância (5) necessária para o amortecimento e para a centralização do comprimento a ser medido. Para se ajustar a distância (5), os dispositivos de tensionamento de dois
25 componentes podem ser deslocados horizontalmente para fora ou para dentro sobre cada uma das placas de compressão sobre as quais eles estão sustentados.

Os comprimidos são também classificados como resistentes a fratura sob uma aplicação determinada de
30 força, quando neles não pode ser determinada nenhuma

fratura, mas se produz eventualmente uma deformação do comprimido pelo efeito da força aplicada.

Nas formas de administração obtidas de acordo com a presente invenção a resistência a fratura é determinada 5 de acordo com o método de medição executado, sendo também testadas formas de administração distintas de comprimidos.

Em seguida a invenção será explicada por meio de exemplos. Esta explicação tem um cunho exemplar somente e não se destina a limitar o conceito geral da presente 10 invenção.

Exemplos:

Em uma série de exemplos foi empregado como substância ativa o cloridrato de tramadol. O cloridrato de tramadol foi usado, embora tramadol não seja uma substância 15 que tenha convencionalmente um potencial para abuso, uma vez que ele não incide na lei de narcóticos, pois através dele são facilitadas as operações experimentais. O tramadol, além disso, é um representante da classe dos opióides que apresenta uma excelente hidrossolubilidade.

20

Exemplo 1

Componentes	Por comprimido	Total no preparado
Cloridrato de tramadol	100 mg	100 g
Óxido de polietileno, não volátil, peso molecular 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	200 mg	200 g
Peso total	300 mg	300 g

Misturaram-se cloridrato de tramadol e pó de óxido de polietileno em um misturador de queda livre. Um aparelho de fabricação de comprimidos com uma placa de

compressão superior, uma placa de compressão inferior e matrizes para comprimidos com um diâmetro de 10 mm e um raio de curvatura de 8 mm foi aquecido em uma estufa até 80°C. Com o aparelho aquecido foram comprimidos de cada vez 5 300 mg da mistura em pó, mantendo-se uma pressão de compressão durante no mínimo 15 segundos, tensionando-se o aparelho de fabricação de comprimidos em um torno.

A resistência a fratura dos comprimidos foi determinada consoante o método citado com a aparelhagem 10 citada. Com uma aplicação de força de 500 N não ocorreu nenhuma fratura dos comprimidos. Os comprimidos não puderam ser fracionados com um martelo. Isto tampouco foi possível com um almofariz e pilão.

A liberação *in vitro* da substância ativa do 15 preparado foi determinada no aparelho agitador de palhetas de acordo com Pharm. Eur. A temperatura do meio de liberação atingiu 37°C e a velocidade de rotação do agitador era de 75 rotações min⁻¹. No início do teste cada comprimido foi adicionado a 600 mL de suco gástrico 20 artificial de pH 1,2. Depois de 30 minutos, acrescentou-se lixívia, aumentando-se o pH para 2,3, depois de outros 90 minutos para 6,5 e depois de outros 60 minutos para 7,2. A quantidade liberada que num determinado ponto no tempo se encontrava no solvente foi determinada por 25 espectrofotometria.

Tempo	Quantidade liberada
30 min	15%
240 min	52%
480 min	80%
720 min	99%

Exemplo 2

A mistura em pó do Exemplo 1 foi aquecida em porções de 300 mg a 80°C e com ela encheram-se as matrizes do aparelho de fabricação de comprimidos. Em seguida 5 comprimiu-se. O comprimido apresenta as mesmas qualidades do comprimido produzido de acordo com o Exemplo 1.

Exemplo 3

Material de partida	Por comprimido	Total no preparado
Cloridrato de tramadol	50 mg	100 g
Óxido de polietileno, não volátil, peso molecular 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	100 mg	200 g
Peso total	150 mg	300 g

O cloridrato de tramadol e os componentes citados acima foram misturados em um misturador de queda livre. Um 10 aparelho de fabricação de comprimidos com uma placa de compressão superior, uma placa de compressão inferior e matrizes para comprimidos com um diâmetro de 7 mm foi aquecido em uma estufa a 80°C. Comprimiram-se com o aparelho aquecido de cada vez 150 mg de mistura em pó, 15 sendo mantida uma pressão de compressão durante pelo menos 15 s, tensionando-se o aparelho de fabricação de comprimidos em um torno.

A resistência a fratura dos comprimidos foi determinado de acordo com o método citado com o auxílio de aparelhagem citada. Sob uma aplicação de força de 500 N não ocorreu nenhuma fratura dos comprimidos.

A liberação *in vitro* da substância ativa foi determinada do modo descrito no Exemplo 1 e atingiu:

Tempo	Quantidade liberada
30 min	15%
240 min	62%
480 min	88%
720 min	99%

Exemplo 4

Material de partida	Por comprimido	Total no preparado
Cloridrato de tramadol	100 mg	100 g
Óxido de polietileno, não volátil, peso molecular 7000000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	180 mg	180 g
Goma xantana, não volátil	20 mg	20
Peso total	300 mg	300 g

Misturou-se cloridrato de tramadol, goma xantana e óxido de polietileno em um misturador de queda livre. Aqueceu-se um aparelho de fabricação de comprimidos com uma placa de compressão superior, placa de compressão inferior e matrizes para comprimidos com um diâmetro de 10 mm e um raio de curvatura de 8 mm em uma estufa a 80°C. Comprimiram-se com o aparelho aquecido de cada vez 300 mg da mistura em pó, sendo mantida a pressão de compressão durante pelo menos 15 s, tensionando-se o aparelho de fabricação de comprimidos em um torno.

A resistência a fratura dos comprimidos foi medida consoante o método citado com o auxílio da aparelhagem citada. Com uma aplicação de força de 500 N não ocorreu nenhuma fratura dos comprimidos. Os comprimidos sofreram uma ligeira deformação plástica.

A liberação *in vitro* da substância ativa do preparado foi determinada como no Exemplo 1 e atingiu:

Tempo	Quantidade liberada
30 min	14%
240 min	54%
480 min	81%
720 min	99%

Os comprimidos puderam ser cortados com uma faca em fragmentos com até aproximadamente 2 mm de comprimento 5 de borda. Não foi possível tritá-los até a pulverização. Com a mistura dos fragmentos com água forma-se um gel extremamente viscoso. Somente com muita dificuldade pôde o gel ser comprimido através de uma cânula de injeção de 0,9 mm. Injetando-se o gel na água não se produziu 10 espontaneamente a mistura do gel com água, permanecendo aquele distingível visualmente.

Exemplo 5

Material de partida	Por comprimido	Total no preparado
Cloridrato de tramadol	50 mg	100 g
Óxido de polietileno, não volátil, peso molecular 7000000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	90 mg	180 g
Goma xantana, não volátil	10 mg	20g
Peso total	300 mg	300 g

Misturou-se cloridrato de tramadol, goma xantana e óxido de polietileno em um misturador de queda livre. 15 Aqueceu-se em uma estufa até 90°C um aparelho de fabricação de comprimidos dotado com placa de compressão superior,

placa de compressão inferior e matrizes para comprimidos alongados com 10 mm de comprimento e 5 mm de largura. Comprimiram-se de cada vez 150 mg da mistura em pó por meio do aparelho aquecido, mantendo-se a pressão de compressão 5 durante pelo menos 15 s, tensionando-se o aparelho de fabricação de comprimidos em um torno.

A resistência a fratura dos comprimidos foi medida consoante o método citado com o auxílio da aparelhagem citada. Aplicando-se uma força de 500 N, não 10 ocorreu nenhuma fratura dos comprimidos. Os comprimidos sofreram uma leve deformação plástica.

A liberação *in vitro* da substância ativa do preparado foi determinada como no Exemplo 1 e atingiu:

Tempo	Quantidade liberada
30 min	22%
120 min	50%
240 min	80%
360 min	90
480 min	99%

Os comprimidos puderam ser cortados em fragmentos 15 tendo até aproximadamente 2 mm de comprimento de borda, mas não puderam ser pulverizados. Misturando-se os fragmentos com água forma-se um gel extremamente viscoso. Somente com muita dificuldade pôde o gel ser comprimido através de uma cânula de injeção de 0,9 mm. Injetando-se o gel na água o 20 gel não se misturou espontaneamente com água, mas permaneceu distingível visualmente.

Exemplo 6

Tal como foi descrito o Exemplo 1, foi produzido um comprimido com a seguinte composição:

Componentes	Por comprimido	Total no preparado
Cloridrato de oxicodon	20,0 mg	0,240 g
Goma xantana, não volátil	20,0 mg	0,240 g
Óxido de polietileno, não volátil, peso molecular 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	110,0 mg	1,320 g
Peso total	150,0 mg	1,800 g

A liberação da substância ativa foi determinada do seguinte modo:

A liberação *in vitro* da substância ativa do comprimido foi determinada de acordo com Pharm. Eur. no aparelho agitador de palhetas. A temperatura do meio de liberação era de 37°C e a velocidade de rotação de 75 rotações por minuto. Como meio de liberação serviu o tampão de fosfato descrito na USP de pH 6,8. A quantidade da substância ativa que se encontrava no solvente em cada ponto no tempo de teste foi determinada por espectrofotometria.

Tempo	Valor médio
0 min	0%
30 min	17%
240 min	61%
480 min	90%
720 min	101,1%

A resistência a fratura dos comprimidos foi medida consoante o método citado com o auxílio da aparelhagem citada. Com uma força aplicada de 500 N não ocorreu nenhuma fratura dos comprimidos.

Os comprimidos puderam ser cortados em fragmentos tendo até aproximadamente 2 mm de comprimento de borda, mas não puderam ser pulverizados. A mistura dos fragmentos com água produziu um gel extremamente viscoso. Somente com muita dificuldade pôde o gel ser comprimido através de uma cânula de injeção de 0,9 mm. Injetando-se o gel na água, ele não se misturou espontaneamente com a água, mas permaneceu distingível visualmente.

Exemplo 7:

Componentes	Por comprimido	Total no preparado
Cloridrato de tramadol	100,0 mg	2,0 g
Óxido de polietileno, não volátil, peso molecular 7000000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	221,0 mg	4,42 g
Hidróxi-propilmetyl-celulose (Metholose 90 SH 100.000 cP de ShinEtsu)	20,0 mg	0,4 g
Butil-hidróxi-toluol (BHT)	0,2 mg	0,004 g
Peso total	341,2 mg	6,824 g

A quantidade de BHT citada foi dissolvida em etanol (96%), de modo que se obteve uma solução etanólica a 7,7% (peso/peso). Esta solução foi misturada com o óxido de polietileno e secada em seguida a 40°C durante 12 h. Todos os demais componentes foram adicionados a esta mistura seca e foram misturados em um misturador de queda livre durante 15 minutos.

A produção dos comprimidos se produziu de acordo com o mesmo processo citado no Exemplo 1. Foram empregadas placas de compressão redondas (diâmetro de 100 mm) com um

raio de curvatura de 8 mm.

A resistência a fratura dos comprimidos foi determinada de acordo com o método descrito acima. Aplicando-se uma força de 500 N não ocorreu nenhuma 5 fratura. Os comprimidos não puderam ser triturados nem com um martelo nem com a ajuda de um almofariz e pilão.

A liberação *in vitro* da substância ativa da forma de administração foi conduzida consoante os dados no Exemplo 1 para a determinação da liberação.

Tempo	Quantidade da substância ativa liberada
30 min	17%
240 min	59%
480 min	86%
720 min	98%

10

Exemplo 8

Componentes	Por comprimido	Total no preparado
Cloridrato de tramadol	100,0 mg	2,0 g
Óxido de polietileno, não volátil, peso molecular 7000000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	221,0 mg	4,42 g
Hidróxi-propilmetyl-celulose (Metholose 90 SH 100.000 cP de ShinEtsu)	20,0 mg	0,4 g
Peso total	341,0 mg	6,82 g

15

Os componentes individuais foram misturados em um misturador de queda livre durante 15 minutos. A produção dos comprimidos se processou consoante o Exemplo 1 com um aparelho de fabricação de comprimidos aquecido. Foram empregadas placas de compressão redondas (diâmetro de 10

mm) com um raio de curvatura de 8 mm.

A resistência a fratura dos comprimidos foi determinada pelo método citado. Com a aplicação de uma força de 500 N não ocorreu nenhuma fratura. Os comprimidos 5 não puderam ser triturados nem com um martelo nem com o auxílio de almofariz e pilão.

A liberação *in vitro* da substância ativa do preparado foi determinada como citado no Exemplo 1

Tempo	Quantidade da substância ativa liberada
30 min	16%
240 min	57%
480 min	84%
720 min	96%

REIVINDICAÇÕES

1. Forma de administração à prova de abuso termicamente formada sem extrusão, CARACTERIZADA pelo fato de que contém, além de uma ou mais substâncias ativas com um potencial para abuso (A), assim como opcionalmente substâncias auxiliares (B) aceitáveis do ponto de vista fisiológico, pelo menos um polímero sintético ou natural (C) e opcionalmente pelo menos uma cera (D), apresentando o componente (C) assim como o componente opcionalmente presente (D) uma resistência à fratura de pelo menos 500 N.

2. Forma de administração, de acordo com a reivindicação 1, CARACTERIZADA pelo fato de que é em forma de um comprimido.

3. Forma de administração, de acordo com a reivindicação 1, CARACTERIZADA pelo fato de que se encontra na forma de partículas múltiplas, de preferência na forma de microcomprimidos, microgrânulos, granulado, esferóides, microesferas ou grânulos, opcionalmente comprimidas em forma de comprimidos ou como enchimento para cápsulas.

4. Forma de administração, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 ou 3, CARACTERIZADA pelo fato de que ela contém como polímero (C) um polímero que é selecionado do grupo que abrange óxido de polietileno, óxido de polimetileno, óxido de polipropileno, polietileno, polipropileno, poli(cloreto de vinila), policarbonato, poliestireno, poliacrilato, copolímeros e suas misturas, de preferência, óxido de polietileno.

5. Forma de administração, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3 ou 4, CARACTERIZADA pelo fato de que o óxido de polietileno (C) apresenta um peso

molecular de no mínimo 0,5 milhão.

6. Forma de administração, de acordo com a reivindicação 5, CARACTERIZADA pelo fato de que o peso molecular do óxido de polietileno (C) é no mínimo de 1 5 milhão.

7. Forma de administração, de acordo com a reivindicação 6, CARACTERIZADA pelo fato de que o peso molecular do óxido de polietileno (C) é de 1-15 milhões.

8. Forma de administração, de acordo com qualquer 10 uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7, CARACTERIZADA pelo fato de que ela contém como cera (D) pelo menos uma cera natural, semi-sintética ou sintética tendo um ponto de amolecimento de no mínimo 60°C.

9. Forma de administração, de acordo com a 15 reivindicação 8, CARACTERIZADA pelo fato de que a cera (D) consiste em cera de carnaúba ou cera de abelhas.

10. Forma de administração, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9, CARACTERIZADA pelo fato de que o componente(s) (C) e 20 opcionalmente (D) ocorrem em tais quantidades, que a forma de administração apresenta uma resistência a fratura de no mínimo 500 N.

11. Forma de administração, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 25 ou 10, CARACTERIZADA pelo fato de que a substância ativa (A) consiste pelo menos em uma substância ativa selecionada do grupo que abrange opióides, tranqüilizantes, estimulantes, barbitúricos e outros narcóticos.

12. Forma de administração, de acordo com 30 qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,

10 ou 11, CARACTERIZADA pelo fato de que ela apresenta ainda pelo menos um dos seguintes componentes a)-f):

- (a) pelo menos uma substância irritante para o nariz e/ou garganta,
- 5 (b) pelo menos um meio que aumenta a viscosidade, que forma com a ajuda de uma quantidade mínima necessária de fluido aquoso do extrato obtido da forma de administração um gel, que com a introdução de preferência de uma quantidade adicional de um fluido aquoso permanece 10 visualmente distingível,
- (c) pelo menos um antagonista para a substância ativa ou substâncias ativas com potencial para abuso,
- (d) pelo menos um emético,
- (e) pelo menos um corante como meio repelente, e
- 15 (f) pelo menos uma substância amarga.

13. Forma de administração, de acordo com a reivindicação 12, CARACTERIZADA pelo fato de que a substância irritante de acordo com o componente (a) provoca ardência, prurido, espirros, um aumento da secreção ou uma 20 combinação de pelo menos duas destas irritações.

14. Forma de administração, de acordo com a reivindicação 12 ou 13, CARACTERIZADA pelo fato de que a substância irritante consoante o componente (a) é baseado 25 em um ou mais ingredientes de pelo menos uma droga de substância picante.

15. Forma de administração, de acordo com a reivindicação 14, CARACTERIZADA pelo fato de que a droga de substância picante consiste pelo menos em uma droga selecionada do grupo que abrange Allii sativi Bulbus, Asari 30 Rhizoma c. Herba, Calami Rhizoma, Capsici Fructus

(páprica), Capsici Fructus acer (pimenta caiena), Curcumae longae Rhizoma, Curcumae xanthorrhizae Rhizoma, Galangae Rhizoma, Myristicæ Semen, Piperis nigri Fructus (pimenta do reino), Sinapis albae (Erucae) Semen, Sinapis nigri Semen, Zedoariae Rhizoma e Zingiberis Rhizoma, sendo especialmente preferível pelo menos uma droga selecionada do grupo que abrange Capsici Fructus (páprica), Capsici Fructus acer (pimenta caiena) e Piperis nigri Fructus (pimenta do reino).

10 16. Forma de administração, de acordo com a reivindicação 14 ou 15, CARACTERIZADA pelo fato de que o ingrediente da droga de substância picante se encontra na forma de um composto O-metóxi(metil)-fenol, de um composto amida de ácido, de um óleo de mostarda ou de um composto sulfeto ou deriva de um tal composto.

15 17. Forma de administração, de acordo com qualquer uma das reivindicações 14, 15 ou 16, CARACTERIZADA pelo fato de que o ingrediente da droga de substância picante consiste em pelo menos um ingrediente selecionado do grupo que abrange miristicina, elemicina, isoeugenol, β-asaron, safrol, asaróis, xanthorrhizol, capsaicinóides, de preferência capsaicina, piperina, de preferência trans-piperina, glicosinolatos, de preferência à base de óleos de mostarda não voláteis, sendo especialmente preferível à base de óleo p-hidróxi-benzil sinápico, de óleo metil-mercaptopo-sinápico ou de óleo metil-sulfonil-sinápico, e um composto derivado destes ingredientes.

20 18. Forma de administração, de acordo com qualquer uma das reivindicações 12, 13, 14, 15, 16 ou 17, 30 CARACTERIZADA pelo fato de que o componente (b) consiste em

pelo menos um meio que aumenta a viscosidade selecionado do grupo que abrange celulose microcristalina com 11% em peso de carbóxi-metil-celulose sódica (Avicel® RC 591), carbóxi-metil-celulose sódica (Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC5®, Tylose C300 P®), ácido poliacrílico (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), farinha de caroço de *Ceratonia siliqua* (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), pectinas de frutos cítricos ou de maçãs (Cesapectin® HM Medium Rapid Set), amido de milho ceroso (C*Gel 04201®), alginato de sódio (Frimulsion ALG (E401)®), farinha de caroço de guar (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), iota-carragenana (Frimulsion D021®), goma caraia, goma gelan (Kelcogel F®, Kelcogel L T100®), galactomanan (Meyprogat 150®), farinha de caroço de tara (Polygum 43/1®), alginato de propileno glicol (Protanal-Ester SD-LB®), pectina de maçãs, hialuronato de sódio, traganto, goma de tara (Vidogum SP 200®), goma de polissacarídeo fermentado-Welan (K1A96) e goma xantana (Xantural 180®).

19. Forma de administração, de acordo com qualquer uma das reivindicações 12, 13, 14, 15, 16, 17 ou 18, CARACTERIZADA pelo fato de que o componente (c) consiste em pelo menos um antagonista de opióides selecionado do grupo que abrange Naloxona, Naltrexona, Nalmefen, Nalida, Nalmexona, Nalorfina, Nalufina e um composto análogo tolerável do ponto de vista fisiológico, especialmente uma base, um sal ou solvato.

20. Forma de administração, de acordo com qualquer uma das reivindicações 12, 13, 14, 15, 16, 17 ou 18, CARACTERIZADA pelo fato de que como componente (c) consiste em pelo menos um neuroléptico como antagonista de

estimulante, de preferência selecionado do grupo que abrange haloperidol, prometacina, flúor-fenozina, perfenazina, levomepromazina, tioridazina, perazina, cloropromazina, cloro-proteazina, zuclopantexol, flupentexol, 5 pritipendil, zotepina, penperidol, piparmeron, melperol e bromoperidol.

21. Forma de administração, de acordo com qualquer uma das reivindicações 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20, CARACTERIZADA pelo fato de que o emético 10 consoante o componente (d) consiste em um ou mais ingredientes de *Radix Ipecacuanhae* (ipeca), de preferência à base do ingrediente emetina, e/ou apomorfina.

22. Forma de administração, de acordo com qualquer uma das reivindicações 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 15 19, 20 ou 21, CARACTERIZADA pelo fato de que o componente (e) consiste em pelo menos um corante tolerável do ponto de vista fisiológico.

23. Forma de administração, de acordo com qualquer uma das reivindicações 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20 19, 20, 21 ou 22, CARACTERIZADA pelo fato de que o componente (f) consiste em pelo menos uma substância amarga selecionada do grupo que abrange óleos aromáticos, de preferência óleo de hortelã, óleo de eucalipto, óleo de amêndoas, mentol e suas misturas, aromatizantes de frutas, 25 de preferência de limões, laranjas, limas, cidra e suas misturas de pelo menos 2 componentes, benzoato de denatônio e suas misturas de pelo menos dois componentes.

24. Forma de administração, de acordo com qualquer uma das reivindicações 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 30 19, 20, 21, 22 ou 23, CARACTERIZADA pelo fato de que a

substância ativa ou as substâncias ativas (A) são separadas fisicamente do componente (c) e/ou (d) e/ou (f), de preferência sem contato direto, estando a substância ativa ou as substâncias ativas (A) de preferência em pelo menos uma subunidade (X) e os componentes (c) e/ou (d) e/ou (f) em pelo menos uma subunidade (Y) e os componentes (c) e/ou (d) e/ou (f) não desenvolvem seu efeito da subunidade (Y) no corpo mais exatamente quando a forma de administração é ingerida para fins corretos.

10 25. Forma de administração, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 ou 24, CARACTERIZADA pelo fato de que contém pelo menos uma substância ativa pelo menos parcialmente na forma retardada.

15 26. Forma de administração, de acordo com a reivindicação 25, CARACTERIZADA pelo fato de que cada uma das substâncias ativas com potencial para abuso (A) ocorre em uma matriz de retardamento.

20 27. Forma de administração, de acordo com a reivindicação 26, CARACTERIZADA pelo fato de que o componente (C) e/ou o componente (d) opcionalmente presente também servem como material de matriz de retardamento.

25 28. Processo para a produção de uma forma de administração consoante conforme definido em uma das reivindicações 1 a 27, CARACTERIZADO pelo fato de que, sem o emprego de um extrusor,

30 misturam-se os componentes (A), (B), (C) e o componente opcionalmente presente (D) assim como os opcionalmente presentes componentes (a) a (f) ou, na medida

da necessidade, separadamente com o acréscimo do componente (C) e opcionalmente (D),

e forma-se, por aplicação de força, a mistura resultante ou as misturas resultantes, opcionalmente depois 5 de uma granulação na forma de administração por um aquecimento prévio ou simultâneo.

29. Processo, de acordo com a reivindicação 28, CARACTERIZADO pelo fato de que a granulação é conduzida por meio de uma granulação no estado fundido ou granulação 10 úmida.

30. Forma de administração, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 ou 27, CARACTERIZADA pelo fato de ser obtida pelo 15 processo da reivindicação 28 ou 29.

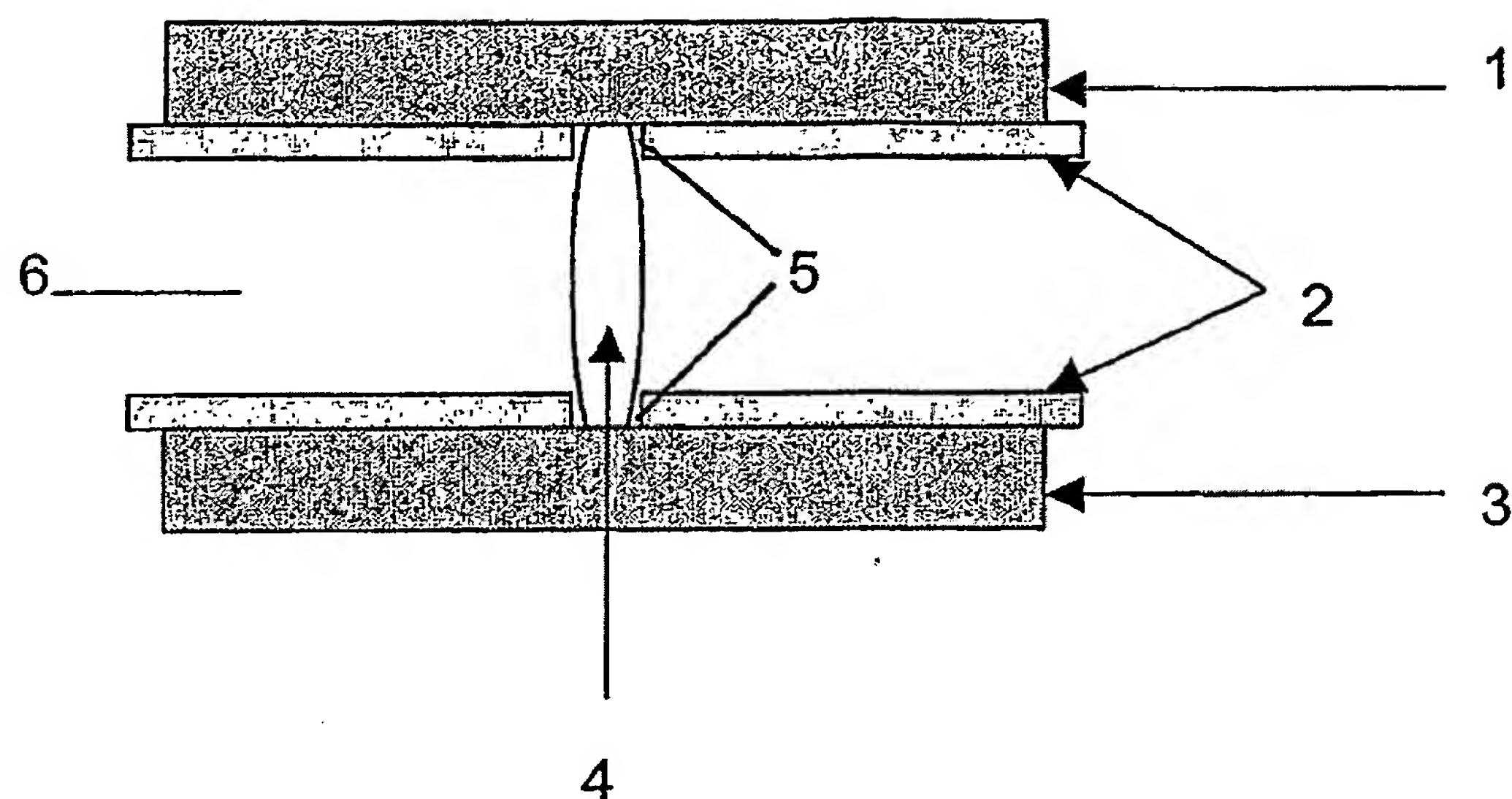
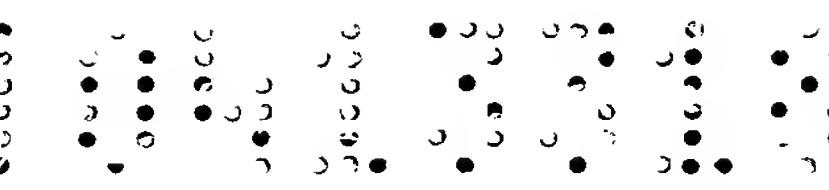


FIGURA 1

**"FORMA DE ADMINISTRAÇÃO À PROVA DE ABUSO TERMICAMENTE
FORMADA SEM EXTRUSÃO E PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DA MESMA"**

A presente invenção se refere a uma forma de administração à prova de abuso, termicamente formada sem extrusão e que contém, além de uma ou mais substâncias ativas com um potencial para abuso, assim como opcionalmente substâncias auxiliares aceitáveis do ponto de vista fisiológico, pelo menos um polímero sintético ou natural com uma resistência a fratura de pelo menos 500 N; também se refere a processos para a sua produção.